

Çoklu Direnç Gram (-) Enfeksiyonu

Emin Sami Arısoy

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Prof.Dr.

“Ülkesini, yüksek istiklâlini korumasını bilen Türk milleti, dilini de yabancı diller boyunduruğundan kurtarmalıdır.”

Mustafa Kemal Atatürk

2 Eylül 1930

Bakteride direnç, doğal seçim yasalarına karşı savaşım ve soyun sürmesi açısından yaşamsal bir sorundur. Antibiyotik kullanımı, doğal seçilimin koşullarını -giderek- ağırlaştırmakta; böylece, daha çok direnebilen bakteriler yaşam şansı bulmaktadır.

Direnç kalıtsal bir özelliktir; ‘ata bakteri’den yapısal bir özellik olarak kalıtılır ya da bir kalıtsal değişiklik sonucu ortaya çıkar. Kalıtsal değişiklik, kromozomda mutasyonla gelişir ya da bir başka bakteriden aktarılan ya da ortamdan alınan bir plazmid (DNA çemberi) ya da transpozon (plazmidler ve kromozom arasında ‘sıçrayabilen’ DNA parçası) ile edinilir.

Birçok bakteride çeşitli antibiyotik direnç düzenekleri söz konusudur (1).

1. Antibiyotiği etkisiz kılan enzim üretimi (beta-laktamazlar)
2. Bakterinin dış ya da iç zarında geçirgenlik azalımı (porinlerin yapısal değişikliği, kaybı)
3. Antibiyotiğin dış-atım pompası ile bakteri dışına atılması
4. Hücre duvarındaki antibiyotik hedeflerinde yapısal değişiklik (PBP değişikliği)
5. Ribozomdaki antibiyotik hedeflerinde yapısal değişiklik
6. Antibiyotiklerin hedeflediği enzimlerin aşırı yapımı
7. Antibiyotik hedefi enzimin kullanılmaması; antibiyotik etkisinin boşa çıkarılması

Direnç ve antibiyotik kullanımı

Antibiyotik kullanımı hasta, hastane ve toplumun ‘mikro-biyolojik çevre’sini bozar ve dirençli türlerin (species) seçilimine yol açar. Örneğin, artan sefalosporin ve florokinolon kullanımı, bu antibiyotiklere doğal dirençli olan enterokokların son 20 yılda fırsatçı etkenler olarak önem kazanmasında etkili olmuştur (2).

Hastane ortamında, yoğun antibiyotik kullanımının yarattığı seçilmeden ötürü, antibiyotiğe dirençli bakteriler çok yaygındır. Bu nedenle, hastanede alınan enfeksiyonlar, toplum içinde edinilenlere göre, çok daha büyük olasılıkla, dirençli bakterilerce oluşturulur. Ayrıca, hastane kökenleri çoğunlukla çok sayıda antibiyotiğe dirençlidir. Bakteri direnci toplumdaki antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir. Ancak, direnç büyük ölçüde önce hastanelerde oluşur, sonra giderek topluma doğru yayılır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve ampisiline dirençli *Escherichia coli* kökenlerinin ortaya çıkışı ve yayılımı durumun tarihsel örnekleridir (3). Benzer olarak, yıllar içinde bir küme dirençli Gram-negatif basil, özellikle hastane enfeksiyonu etkeni konumuna gelmiştir. Bu bakteriler, giderek daha çok sayıda antibiyotiğe karşı ve artan oranlarda direnç geliştirmektedir.

Dirençli Gram-negatif bakteri enfeksiyonları

Günümüzde dirençli Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarından kastedilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* ve *Acinetobacter* enfeksiyonlarıdır (3,4). Hastane, özellikle yoğun bakım birimi enfeksiyonu etkeni olarak en sık karşılaşılan Gram-negatif bakteriler olan bu basiller, çoğul antibiyotik direnci ve enfeksiyonlarında yüksek ölüm oranı ile önem taşır. Son yıllarda Türkiye’de *Acinetobacter*, *Enterobacter*’e göre daha önde bir yoğun bakım birimi enfeksiyonu etkeni konumuna gelmiştir (5,6). *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* da önemi giderek artan dirençli Gram-negatif bakterilerdir (3,4).

Gram-negatif bakterilerde direnç düzenekleri

Beta-laktamazlar: Beta-laktamazlar Gram-negatif bakterilerin en önemli direnç düzeneğidir (3,4). Beta-laktam antibiyotikleri serin ester aracılığıyla ‘hidrolize eden’ serin beta-laktamazlar A, C ve D kümesi; çinko iyonu kullanarak yıkan ‘metalo-enzimler’ B kümesi beta-laktamaz olarak sınıflandırılır.1

A kümesi, temelde TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi dar yelpazeli klasik beta-laktamazları kapsar. Bu enzimler hemen her tür Gram-negatif bakteride çok yaygındır ve temel olarak penisilin, ampisilin ve bazen de birinci kuşak sefalosporinleri etkisizleştirir.

Ancak, A kümesindeki en önemli enzimler genişlemiş yelpazeli beta-laktamazlardır (GYBL). GYBL, TEM-1, TEM-2 ya da SHV-1 geninde oluşan nokta mutasyonlarla gelişmiştir. GYBL çoğu kez plazmid kaynaklı, edinilmiş enzimlerdir. GYBL temelde *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*’da bulunur, ama diğer *Enterobacteriaceae* kökenleri ve *Pseudomonas aeruginosa*’da da üretilir (4,7). GYBL içinde yer alan PER-1 türü beta-laktamazlara ülkemizde *Salmonella typhimurium*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri arasında yaygın olarak rastlanmaktadır (8,9).

B kümesi beta-laktamazlar oldukça seyrek karşılaşılan, karbapenemleri yıkan metalo-enzimlerdir.

C kümesi içinde kromozom kaynaklı beta-laktamazlar önem taşır. Bunların en tipik örneği *E. cloacae*’nin AmpC türü enzimidir.

Porin ve dış-atım (efflux) pompası dizgeleri: Dış-atım pompası, dirençte önemi giderek anlaşılan bir düzenektir. Dış-atım pompaları, alışveriş tipi bir tepkimeyle içeri proton alarak, antibiyotikler dahil, çok sayıda yabancı ya da gereksiz, sitotoksik ve metabolizma ürünü moleküllü dışarı atar (1). Dış-atım taşıyıcıları bütün hücrelerde yaygın olarak vardır. Örneğin, *E. coli* genomunun %10'u 250'den çok dış-atım pompası geninden oluşmaktadır.

Fark edebildikleri moleküllerin çok sayıda olması nedeniyle, dış-atım pompaları dizgesinin yapısal ve edinilmiş dirençte oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. Çoğul dış-atım pompaları, yapısal olarak birbirine benzemeyen, birçok moleküllü fark eder. Bu 'çoğul özgül' özellik pompalar arasında örtüşmeler yaratır. Böylece, bir bakteri hücresinde aynı antibiyotiği dışarı atabilen çok sayıda pompa bulunabilir.

Dış-atım pompaları, diğer direnç düzenekleriyle sinerji içinde çalışır. Örneğin Gram-negatif basillerde, beta-laktamazlar ve dış-atım pompaları, peri-plazmik aralıktaki beta-laktam derişimini birlikte azaltır.

Dış-atım pompaları normalde denetim altındadır. Pompaların düzenleyici genlerinde oluşan mutasyonlar, dış-atım pompalarının aşırı yapımıyla sonuçlanabilir. Ayrıca, pompaları 'bildikleri' moleküllerin yanı sıra, antibiyotikleri de dışarı atabilir duruma getirir (1,3). Etkenin bir antibiyotikle karşılaşması, pompaların denetim dizgelerinde mutasyon gelişmiş bakterilerin seçilimine yol açabilir. Gelecekte dirençli bakteri enfeksiyonlarında tedavi, bu pompaların engellenebilmesiyle oldukça ilişkili olacaktır.

Mutasyonlar sonucunda porinler de azalmakta, kaybolmakta ya da yapıları değişmekte, böylece bakteri, içeri alınacak molekülleri, bu arada da bazı antibiyotikleri içeri almayarak direnç oluşturmaktadır.

Porin ve dış-atım dizgelerinin en önemli özelliği, tedavi sırasında direnç gelişimiyle ilişkili olmalarıdır. Tedavi sırasında porin-dış atım dizgesi düzeneğiyle direnç gelişimi için en riskli antibiyotikler karbapenemlerdir (10). Karbapenemlerle tedavi sırasında *P. aeruginosa*'da %10-%50 oranda direnç gelişimi bildirilmiştir.

Dirençli Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında tedavi

P.aeruginosa: *P. aeruginosa* içsel olarak birçok beta-laktam antibiyotiğe dirençlidir. Bazı penisilinler (piperasilin) ve bazı üçüncü kuşak (seftazidim) ve dördüncü kuşak (sefepim) sefalosporinler 'psödomonas karşıtı' (anti-psödomonal) etkinliğini korur. Ayrıca, karbapenemler (imipenem, meropenem), aminoglikozidler ve kinolonlar diğer etkin psödomonas karşıtı antibiyotiklerdir (3,4,6,11).

P.aeruginosa'da porin-dış atım dizgesi yapısal ve normalde 'sessiz' bir direnç düzeneğidir. Bu dizge kromozom kaynaklı beta-laktamaz ile birlikte ya da ayrı olarak etkin duruma gelirse, karbapenemler dahil olmak üzere, birçok antibiyotiğe karşı tek tek ya da çoğul direnç oluşur (1).

Önemli bir sorun olarak, porin-dış atım pompası dizgesi tedavi sırasında etkin duruma gelebilir. Dış-atım pompalarına bağlı direnç gelişimi *P. aeruginosa*'da önemlidir. Enfeksiyonun, özellikle bir psödomonas karşıtı beta-laktamla tedavi edilmesi, dış-atım pompası düzenleyici genleri mutasyona uğramış bakterilerin seçilimine yol açar. Böylece, bakterinin duyarlı olduğu antibiyotikle tedaviye başlanan hastada, kısa sürede dirençli bir kökenle karşılaşılır. Tedavi sırasında direnç gelişimi, sonuçta tedavi başarısızlığına neden olur. Bu tür direnç gelişme riski karbapenemlerle daha siktir ve yalnızca karbapenem direnci biçiminde de olabilir (4,6,10).

P.aeruginosa'da dış-atım pompası dizgesi, kinolon ve aminoglikozidlere karşı yapısal ve edinilmiş dirençte de yer alır (1,4). Psödomonas karşıtı penisilinler, karbapenemler, monobaktam (aztreonam) ve florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) karşı gelişen psödomonas direncini ortadan kaldıran dış-atım pompası engelleyicileri tanımlanmıştır (12).

Psödomonas karşıtı penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç gelişimine neden olan genişlemiş yelpazeli beta-laktamazlar da bu tür arasında görülmeye başlamıştır. Böylesi bakteriler, çoğu antibiyotiğe dirençli olmasına karşın, ülkemizde hastane kökeni psödomonasların yalnızca %10'unu oluşturur (9).

P. aeruginosa enfeksiyonu yüksek ölüm oranı ile seyrederek ve ölüm ile ilişkili bağımsız bir risk değişkenidir. Başlangıçtaki öngörüsül (ampirik) tedavide psödomonas karşıtı bir antibiyotiğin yer alması ölüm oranını anlamlı olarak azaltır.

Sonuç olarak, hastane kökenli ağır enfeksiyonların tedavisinde, etken belli olmasa bile, başlangıçta psödomonas karşıtı bir antibiyotik yer almalıdır. *P. aeruginosa*'nın yol açtığı enfeksiyonlarda, tedavi sırasında, özellikle karbapenemlere karşı, direnç gelişimi olasılığı akıld tutulmalıdır (3,4,6,11).

E. coli ve K. pneumoniae

E. coli hastane ortamında güç yaşayan bir bakteridir. Bu nedenle, hastane enfeksiyonlarının çoğu bağırsak florası kökenlidir. Son yıllarda çoğul dirençli *E. coli* kökenleri saptanmaktadır. Günümüzde *E.coli*'lerin %50'den çoğunda bulunan ampisilin direnci, TEM-1, daha seyrek olarak da TEM-2 beta-laktamaza bağlıdır.1 Bu bakterilerde ampisilinin etkisiz kalmasına karşın, sefalosporinler, aminoglikozidler ve kinolonlar etkili olabilmektedir (1,3). Bu kökenler beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlara duyarlıdır. Ancak, son yıllarda bu enzimleri aşırı üreten kökenlerin, beta-laktamaz inhibitörlerine karşı direnç gösterebildiği gözlenmiştir. *E. coli* antibiyotik direncinin en çok İspanya, Türkiye, Orta ve Güney Amerika'da olduğu belirlenmiştir (13).

K. pneumoniae, ağır hastane enfeksiyonlarına neden olan bir basildir.3 Bakteriyemiyle seyreden *K. pneumoniae* hastane salgınlarında %30-%60 oranında ölüm bildirilmiştir (14).

Klebsiella kökenleri, TEM-1 ve TEM-2 beta-laktamazlara benzerlik gösteren kromozom kaynaklı SHV-1 enzimi ile ampisiline doğal dirençlidir.1 Bu direnç nedeniyle ampisilin ve aynı yelpazedeki antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda kommensal florada *E. coli*'nin yerini *Klebsiella* spp. almaktadır (3,6).

Son yıllarda, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *E. coli* ve *Klebsiella* kökenleri gözlenmektedir. Bu direnç plazmid kaynaklı genişlemiş yelpazeli beta-laktamazlar ile oluşmaktadır.1 GYBL aracılığıyla sefalosporinler ve aztreonama karşı direnç gelişimi bu bakterilerde en yaygın direnç düzeneğidir ve günümüzde birçok yerde %50'yi aşan orandadır (15). GYBL yapan kökenler sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam gibi yeni kuşak beta-laktamlara dirençli; sefoksitin, sefotetan ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır (3). GYBL varlığında, ağır enfeksiyonlarda -duyarlı bildirim olsa bile- üçüncü kuşak sefalosporinler ve sefepim başarısız kalabilir (3,6). Ayrıca, aşırı GYBL yapan kökenler beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü birleşiklerine de direnç gösterebilir (1,3). GYBL yapan kökenlerde çoğu kez aminoglikozid ve kinolon gibi diğer antibiyotik kümelerine de direnç vardır. Ayrıca, GYBL üreten kökenlerin hemen tamamı karbapenemler ve sefoksitine, bazıları kinolonlara duyarlıdır. Bu nedenle, GYBL yapan bir *E. coli* ya da *Klebsiella* kökeni varlığında karbapenem kullanımı daha güvenli bir uygulamadır (3,6).

Enterobacter spp. ve Serratia spp.

On bir *Enterobacter spp.* arasında klinik örneklerden en çok üretilen *E. cloaca* ve ardından *E. aerogenes*'tir. *Enterobacter spp.* sefalosporinlerin artan kullanımına bağlı olarak dirençli mutantların seçilimi sonucu, Gram-negatif bakteri nedenli hastane enfeksiyonlarında en sık saptanan 3-5. sıradaki etkindir (5).

E. cloaca'nın neden olduğu en sık durum bakteriyemidir. Hastane enfeksiyonlarında, *Enterobacter* kökenlerinin bir ön yer tutmaya (kolonizasyon) gerek kalmaksızın, hastanın kendi bağırsak florasından kaynaklanabildiği bilinmektedir (1). Böylece, enfeksiyon etkeni *Enterobacter*, hastanın bağırsaklarında antibiyotikle karşılaşma sonucu direnç kazanmış bir köken olabilir.

Enterobacter bakteriyemisinde ölüm oranı %20 dolayındadır. Ancak, dirençli köken enfeksiyonlarında ölüm oranı artar. Çoğul dirençli *Enterobacter spp.* özellikle ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanımından sonra ortaya çıkmaktadır. Geniş yelpazeli sefalosporin alan hastalarda tedavi sırasında dirençli kökenlerin oluşması riski %19 olarak bildirilmiştir (16).

Antibiyotiklere çoğul dirençli *Serratia spp.* ile de artan sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Enterobacter spp. ve *Serratia spp.* birinci kuşak sefalosporinlere yapısal dirençlidir (1). Her iki bakteride de kromozom kaynaklı uyarılabilir (indüklenebilir) beta-laktamaz vardır. Normalde bir baskılayıcı (represör) gen tarafından baskılanmış olan enzim yapımı, belirli beta-laktamlar ile karşılaşıldığında artış gösterir. Bu bakterilerde, mutasyon sonucunda baskılamının kalkışı (derepresyon) ile devamlı yüksek düzeyde enzim yapımı ortaya çıkabilmekte; bakteri ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin tümüne dirençli duruma gelmektedir. 'Dereprese mutantlar', uyarılabilir beta-laktamaz yapan bakteri topluluğunda, enfeksiyonun yeri, antibiyotiğin ulaşabildiği düzey ve kullanılan beta-laktam antibiyotikle ilişkili olarak seçilime uğramaktadır. Bu bakteriler çoğunlukla karbapenem ve dördüncü kuşak sefalosporinlere (sefepim, sefpirom) duyarlıdır (3).

Enterobacter spp. ve *Serratia spp.*'de beta-laktamlara direnç yanında aminoglikozid, kinolon ve diğer küme antibiyotiklere direnç bulunabilir.

Sonuç olarak, *Enterobacter* ve *Serratia* enfeksiyonlarında sefalosporin kullanımından kaçınmak ve tedavide karbapenem -ve kinolonları kullanmak akılcı olacaktır (3,6).

Acinetobacter spp: *Acinetobacter*, daha çok yoğun bakım birimlerinin genel durumu ağır hastalarında, solunum yolu enfeksiyonu, özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni etkenidir (3,4). *Acinetobacter* enfeksiyonu da, *P. aeruginosa*'da olduğu gibi, yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir.

Acinetobacter, *P. aeruginosa* gibi, yapısal direnç taşıyıcı ve porinlerinin özelliğinden ötürü birçok antibiyotiğe doğal dirençlidir (1,3). *Acinetobacter* sıklıkla, sulbaktam, minosiklin, kolistin ve bazen karbapenemler dışında bütün antibiyotiklere dirençlidir. *Acinetobacter*'in en önemli özelliği sulbaktama duyarlılığıdır. Tedavide sulbaktam-ampisilin, sulbaktam-sefoperazon oldukça etkindir. Karbapeneme dirençli, ancak sulbaktam-ampisilinle tedavi edilmiş *Acinetobacter* menenjitisi bile bildirilmiştir.

Dünyada *Acinetobacter* türleri arasında GYBL türü direnç çok azdır. Ancak, ülkemizde hastane kökenlerinin %40'ında PER-1 türü GYBL direnci saptanmıştır (9). Bu ölçüde dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sulbaktam kapsayan birleşik ilaçlara da duyarlık azalmakta ve antibiyotik kullanımının sonlanımda belirgin bir etkisi olmamaktadır (17).

Stenotrophomonas maltophilia: *S. maltophilia*, özellikle yoğun bakım birimi enfeksiyonlarında yer almaya başlamıştır ve sıklıkla, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SM) ve bazen de tikarsilin-klavulanik asit dışındaki bütün antibiyotiklere dirençlidir (3,6). *Stenotrophomonas*, karbapenem hidrolizi yapan kromozom kaynaklı beta-laktamazı ile karbapenemlere doğal dirençlidir (1,3). Bazen seftazidim, piperasilin, aminoglikozid ve kinolonlara duyarlı bulunabilir.11 Ancak, tedavide öncelikle TMP-SM seçilmelidir (3).

Burkholderia cepacia: *B. cepacia* seyrekçe karşılaşılan bir enfeksiyon etkenidir, özellikle kistik fibrozlu hastaların sorunudur. Etkenin çoğul ve sıra dışı bir antibiyotik direnç durumu olabilir. Seftazidim, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin ve meropenem duyarlı; diğer sefalosporinler, imipenem, aminoglikozidler ve kinolonlara dirençli bulunabilir. Öte yandan, duyarlı olduğu antibiyotiklerle tedaviye yanıt alınmayabilir (3,6).

Gelecekte dirençli Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisi

Dirençli Gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde yeni antibiyotik kümeleri uygulamaya girmiştir. Ancak, dirençli Gram-negatif bakteriler açısından, uygulamadaki antibiyotik kümelerinin yeni üyeleri dışında, yakın gelecekte yeni antibiyotik kümelerinin uygulamada yer alması olası görünmemektedir (3,4).

Yeni bir tedavi yaklaşımı olarak, çeşitli dış-atım pompası engelleyicileri bildirilmekle birlikte, gelecekte tedavide önemli bir yeri olabileceği düşünülen pompa engelleyicileriyle yapılan çalışmalar henüz erken evrelerde (12,18).

Sonuç olarak, bakterilerde antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Bakterilerde direnç gelişimi ve antibiyotiklere çoğul dirençli bakterilerin seçilimi antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir. Bu nedenle, akılcı ve kısıtlı antibiyotik kullanımına özen gösterilmeli, antibiyotik seçiminde, o birim ya da hastanedeki 'bakteri çevresi'nin direnç özellikleri dikkate alınmalıdır (3).

Kaynaklar

1. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 253-70.
2. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. Clin Infect Dis 1998; 27 (Suppl 1): S75-83.
3. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl 1): S11-23.
4. McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. CID 2006;42 (Suppl 2);565-71.
5. Bal Ç. Türkiyede direnç sorunu. Hastane Enfeksiyonları Derneği Bahar Sempozyumu Kitabı, 7-9 Mart 2003, Siliври, İstanbul.
6. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. Doğanay M, Ünal S (ed). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:269-87.
7. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. Res Microbiol. 2004;155:409-21.
8. Vahaboglu H, Hall LM, Mulazimoglu L, Dodanlı S, Yildirim I, Livermore DM. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. J Med Microbiol 1995; 43: 294-9.

9. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 484]. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2265-9.
10. 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.
11. Vahaboğlu H. Çoğul dirençli nonfermentatif Gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000; 4: 222-5.
12. Hoshino K, Ishida H, Okumura R, Nakayama K, Hayakawa I. MexAB-OprM pump specific inhibitor: utility of the new type efflux pump inhibitor against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, including carbapenem resistant strains. Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, California. Abstract F-728.
13. Erb A, Sturmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:83-90.
14. Silva J, Gatica R, Aguilar C, et al. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican-hospital. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3193-6.
15. Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 4:1-16.
16. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2628-30.
17. Tseng YC, Wang JT, Wu FL, Chen YC, Chie WC, Chang SC. Prognosis of adult patients with bacteremia caused by extensively resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:181-90.
18. Lee A, Lofland D, Madsen D, Warren MS, Plesiat P, Lomovskaya O. Efflux pump inhibitors enhance the activity of aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa*. Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, California. Abstract C1-433.