

# Yoğun Bakım Birimlerinde Antibiyotik Direnç Problemi ve Tedavide Güncel Durum: Nonfermentatifler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*)

**Dr. Gökhan AYGÜN**

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Son yıllarda özellikle Yoğun Bakım Birimlerinde non-fermentatif gram-negatif çomak (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) infeksiyonları artma eğilimindedir. Bu etkenler çok ilaca dirençli (ÇİD) hatta tüm antibiyotiklere dirençli olabilmektedir. Bu durumda tedavileri büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu etkenlerle gelişen infeksiyonlarda çok güvenilir yeni antibiyotikler bulunmamaktadır. Tedavide farklı kombinasyonlar, kolistin başta olmak üzere eski ilaçlar denenebilmektedir. Bu durumda koruyucu önlemlerin değeri bir kez daha hatırlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Yoğun Bakım Birimleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiyotik tedavisi, çok ilaca direnç

## SUMMARY

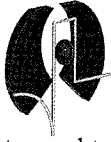
Antibiotic resistance problem in intensive care units and current status in antimicrobial therapy: non-fermentative Gram-negative bacteria. In last years, there is an increase in infections caused by non-fermentative Gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) especially in intensive care units. These bacteria may be multiple drug resistant or even panresistant. In this situation antibiotherapy may be difficult. Reliable new antibiotics are not always available for the treatment of these infections. Different combination therapies and old drugs like colistin may be tried for antibiotherapy. Therefore the importance of preventive measures have to be remembered once again.

**Key Words:** intensive Care Unit, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiotherapy, multi-drug resistance

Nonfermentatif Gram (-) çomaklar son yıllarda giderek artan oranlarda Yoğun Bakım Birimlerinde (YBB) sorun oluşturan patojenlerdir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* tüm dünyada YBB için "korkulu rüya" olacak boyutta sık rastlanan ve tedavisi yapılamayan etkenler haline gelmiştir. Bazı merkezlerde ise

*Stenotrophomonas maltophilia* nadir saptanan ve bazen salgımlar yapan bir etken olarak dikkat çekmektedir (1-3). Son yıllarda bu etkenler için çok ilaca dirençli (ÇİD) ve panrezistan izolatlar tanımlanmakta fakat bazen tanımlarda karışıklıklar gözlenmektedir. *P. aeruginosa* için ÇİD dendiğinde genelde antipsödomonal sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam-beta laktamaz inhibitörleri, kinolonlar ve aminoglikozid gruplarından en az ikisine direnç varlığı anlaşılırken panrezistan dendiğinde tüm rutin kullanılan antibiyotiklere direncin anlaşılması gerektiği belirtilmektedir. Panrezistan kavramında kolistine direnç varlığı gerektiği konusunda kesin bir fikir birliği yoktur (4,5). Pratik olarak *P.aeruginosa*'da imipenem+seftazidim +amikasin+siprofloksasine direnç, *A.baumannii*'de imipenem ve *S.maltophilia*'da ko-trimoksazole direnç ÇİD etkenler yönünden fenotipik belirteçler olarak kullanılabilirler.

*P.aeruginosa*, sıklıkla YBB'de pnömoni, bakteriyemi, yara infeksiyonlarına neden olmaktadır. *P.aeruginosa*, genel olarak çok farklı antibiyotiklere dirençli olabileceği dışında tedavi sürecinde direnç geliştirebilme olasılığı da taşımaktadır. Özellikle beta-laktam kullanımında tedavi sürecinde direnç gelişiminde porinlerin değişimi, kromozomal ve plazmid-kaynaklı beta laktamazlar, aktif pompa sistemleri rol oynar. Zaten varolan bu sistemler kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak seçilip baskın hale gelir ve tedavi sürecinde direnç geliştirebilir (6,7). Tedavi sırasında karbapenemlere direnç geliştirebilme olasılığı seftazidimden daha fazladır ve tedavi sürecinde direnç gelişimi artan mortalite ve sağlık harcamaları ile ilişkili bulunmuştur(3,8-10). İmipenem direnç özellikle kromozomal sefalosporinazların aktivasyonu ve Opr D eksikliği ile birlikte ortaya çıkar. Genel olarak meropenem direnç gelişiminin daha zor olabileceği belirtilmekle birlikte mexX-MexY-OprZ pompa sisteminin aktivasyonu sadece meropenem direnç kazanılmasına neden olabilir. Sefepim direncinde oksasiline yapısında enzimler ya da MexC-MexD-OprJ pompa sistemleri derepresyonu ile ortaya çıkmaktadır. MexA-MexB-OprM pompa sistemi ise tüm anti-psödomonal beta laktamlar (imipenem hariç) ve kinolonlara direnç geliştirebileceği gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda belirli bölgelerde saptanan metallobeta-laktamazlar (VIM, İMP, SPM) artış eğilimi



taşımakta integronlarla plazmidlere girip plazmidlerle aktarılabirler. Özellikle Yunanistan, Kolombiya, Brezilya'da bu enzimler ile direnç geliştiren kökenin (VIM-2) yayılımı önemli sorun yaratmıştır. Avrupa YBB 'de yapılan çalışmalar ele alındığında Türkiye'de P.aeruginosa imipenem direnci % 52 bulunmuştur. Avrupa'da ortalama P.aeruginosa imipenem direnci % 20 civarında saptanmakta, farklı olarak Rusya'da oran % 7 gibi oldukça düşük saptanmaktadır. Bu düşüklüğün nedeni olarak imipenemin bu ülkedeki az kullanımı sorumlu tutulmaktadır (2,3,6,11,12).

Ülkemizde son yıllarda yapılan ve özellikle YBB'ini temsil eden çalışmalarda son derece yüksek direnç oranları, ÇİD çok sayıda P.aeruginosa izolatı belirlenmektedir (13,14). P.aeruginosa izolatlarında özellikle OXA-10 türevleri (sefalosporin direnci) P.aeruginosa izolatlarında sıklıkla bulunmaktadır. Özellikle plazmid kaynaklı bir sefalosporinaz olan PER-1 özellikle ülkemizde yaygın bir sorundur. OXA, PER-1, Opr-D eksikliği ve pompa sistemlerinin birlikte bulunduğu P.aeruginosa ise eldeki tüm antibiyotiklere dirençli bir izolat olarak ortaya çıkmaktadır (3,15).

P.aeruginosa tedavisinde pnömoni, bakteriyemi, gibi ağır infeksiyonlarda ilk olarak beta laktam + aminoglikozid ya da beta laktam+ kinolon kombinasyonu önerilirken üriner infeksiyon, basit cerrahi alan infeksiyonları gibi klinik tablolarda tek başına beta laktam ya da kinolonların kullanılabilmesi belirtilmektedir. Aminoglikozid kombinasyonlarında 5-7 günlük kombinasyonlar genelde yeterli olmaktadır. Yabancı cisimlerin çıkartılması tedavi başarısı için önemli bir kuraldır. Özellikle pnömoni olgularında antibiyotiklerin yüksek dozlarda kullanılması gerektiği unutulmamalıdır (4,16).

Son yıllarda kombinasyon tedavilerinin beklenen katkısı olmadığı yönünde meta-analizler bulursa, kombinasyon tedavilerinin direnç gelişimini engellenmekte başarılı olmadığı belirtilse de ağır P.aeruginosa infeksiyonları için hala kombinasyon kullanımı önerilmektedir. Özellikle çoğul dirençli etkenlerin bulunduğu birimlerde ampirik tedaviye kombinasyonla başlanması önerilmektedir (17,18).

ÇİD ya da panrezistan P.aeruginosa varlığında ise kolitsin kullanılabilir farklı etkili bir antibiyotik olarak gündeme gelmektedir. Hem in vitro hem de sınırlı sayıda klinik deneyimler kolitsinin (polimiksin) kombine olarak (karbapenem, diğer beta laktam, aminoglikozid, kinolon) tedavide kullanılabilmesini göstermektedir (19-21). Bu durumda diğer bir seçenek kombinasyonlar yapılmasıdır. MİK değerleri ve mümkünse in vitro sinerji sonuçları ile tedavi seçenekleri belirlenip denenebilir. Makrolidler, rifampisin farklı mekanizmalar ile patogeneze müdahale ederek tedavide fayda sağlayabilir fakat klinik deneyim son derece kısıtlıdır. Quorum sensung inhibitörleri (furanonlar,...) özellikle biofilm ile oluşan infeksiyonlarda tedavide yardımcı olabilirler (17,22).

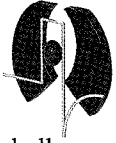
Acinetobacter baumannii, son yıllarda özellikle ülkemizde belirgin artış gösteren bir YBB patojeni olarak dikkat çekmektedir. Özellikle çevrede yoğun ve uzun süreli olarak bulunabilmesi kalıcı sorunlar yaratmasında başlıca rolü oynamaktadır. Klasik olarak kromozomal beta laktamazlar (Amp-C) taşıyabildikleri, VIM, IMP gibi karbapenem taşıyan ya da diğer mekanizmalarla direnç kazanan kökenlerin varlığı ve bu etkenlerle salgınlar bildirilirken günümüzde özellikle OXA kaynaklı direnç ve bu izolatlarla oluşan salgınlar önem kazanmaktadır (2,5,12).

Ülkemizde yüksek düzey sefalosporin direncinden sorumlu olan özel enzim PER-1 enzimidir ve bu direnç yıllardan beri sebat edegelmektedir. Ayrıca son yıllarda OXA-51,58,23 enzimleri yoğun olarak bulunmakta ve ülkemizdeki karbapenemler dahil ÇİD A.baumannii izolatlarında sık olarak saptanmaktadır (15, 23,24).

A.baumannii için en etkili antibiyotikler karbapenemler, sulbaktam ve kolistinidir. İlk tercih olarak önerilen karbapenem kullanılmasıdır. Ciddi infeksiyonlarda çok önemli kanıtlar bulunmasa da kombinasyon tedavileri önerilmektedir ve en çok önerilen aminoglikozid ile karbapenem kombinasyonudur. İn vitro ve klinik çalışmalar sefaperazon-sulbaktam kombinasyonunun başarılı olabildiğini gösterse de burada etkinin sulbaktamdan kaynaklandığı düşünülebilir. Fakat son yıllarda belirgin olarak artış gösteren karbapenem direnci bu seçeneği ortadan kaldırıncı sulbaktam ve kolistin ön plana çıkmaktadır.

Sulbaktam-ampisilin; bakteriyemi, pnömoni, menenjit gibi ciddi olgularda başarıyla kullanılmıştır. Karbapenem ve sulbaktam ( 1 g IV 6-8 saatte bir) kombinasyonunun monoterapilerden daha etkili olduğu da gösterilmiştir(25-27). Son yıllarda sadece kolistine duyarlı bulunan etkenler ile infeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Kolistin bu olgularda başarıyla uygulanabilen bir seçenek haline gelmiştir. Genelde 2.5-5 mg/kg/gün dozunda 8-12 saatte bir olarak uygulanmaktadır. Daha eski kullanım dönemlerine ait olan yüksek nefrotoksisite oranları yeni preparatlarda gözlenmemekte ve güvenilir ürünler olarak kullanılmaktadırlar. MS S infeksiyonlarında intratekal ve pnömoni olgularında inhalasyon yoluyla sistemik tedaviye eklenmesi de başarılı sonuçlar alınmasında katkı sağlamaktadır. Ne yazık ki kolistine dirençli izolatlar da artık belirlenmektedir (4,20-22,25).

Doksisisiklin in-vitro etkinliği iyi bulunan ve sadece çok az sayıda klinik olguda etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Son yıllarda geliştirilen bir gliklisiklin türevi olan tigesiklin in-vitro çalışmalarda A.baumannii izolatları için oldukça duyarlı bulunmakta ve tedavide bir seçenek olabilecek gibi görünmektedir. Tigesikline direnç bildiren çalışmalar olması ve bakteriyemik olgularda sıkıntı yaratabilme kaygısı bulursa da tedavide kullanımı klinik verilerle şekillenecektir (22,25,28). Çok çeşitli kombinasyonların in-vitro ve hayvan deneylerinde başarılı olabildiği



gösterilmiştir. Klinik kullanımı konusunda ise yeterli veri bulunmamaktadır (17,25,29).

*Stenotrophomonas maltophilia*, özellikle nemli hastane ortamlarında bulunan ve salgınlar oluşturarak sorun yaratan bir etkidir. Özellikle immün sistemi bozuk hastalar ve karbapenem kullanımı en önemli riskleri oluşturur (30).

Beta-laktam direncinde başlıca iki indüklenebilir enzimin (L1 ve L2) rolü vardır. Bu metallo betalaktamazlar aztreonam hariç tüm beta laktamları ve özellikle karbapenemleri hidroliz ederler. Ayrıca bu bakterilerde etkin bir pompa sisteminin (Sme DEF) de dirençle ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Birçok mekanizma ile aminoglikozid direnci gelişebileceği de belirtilmektedir. Tedavide seçkin ilaç olan ko-trimoksazol (SXT) 'e karşı sul genleriyle ortaya çıkan direnç ileri için kaygı vericidir (31).

*S.maltophilia* için CLSI sadece SXT, minosiklin ve levofloksasin için disk difüzyon standartları ile tikarsilin-klavulanik asit, seftazidim, minosiklin, levofloksasin, SXT ve kloramfenikol için MİK değerleri belirlemiştir. Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir önemli ayrıntı SXT zonu içinde üreme varlığında bu üremeleri değerlendirmemek gerektiğidir. SXT direnci çok merkezli çalışmalarda % 5-12 arasında saptanmaktadır. Tedavide ilk tercih SXT olmaya devam etmektedir. Doz olarak 15-20 mg/kg/gün (trimetoprim dozu) ikiye bölünerek uygulanabilir.

Diğer seçenekler arasında tikarsilin-klavulanik asit ve yeni kinolonlar en çok gündeme gelen ilaçlardır. Her iki grupta da klinik deneyim çok fazla değil, in-vitro çalışmalar ümit vericidir. Kolistin in-vitro duyarlı bulunsa da klinik deneyim yoktur. Birçok kombinasyon denenmiş ve in vitro başarılı sonuçlar alınmıştır. Fakat bugün ciddi infeksiyonlarda aztreonam ya da SXT ile tikarsilin-klavulanik asit kombinasyonu kullanılması önerilmektedir(30-32).

Bu etkenlerle mücadelede ilk ve önemli adımlardan birisi hızlı sonuç veren, özel direnç profillerini ve gereğinde MİK sonuçlarını verebilen bir laboratuvar desteğinin sağlanması olmalıdır (33). ÇİD bu etkenler klinik örneklerde belirlendiğinde ilk aşama kolonizasyon/kontaminasyon olasılığının akla getirilmesi ve bu olasılıkların dışlanması olmalıdır. Tüm bu bilgiler ışığında ortaya çıkan önemli bir gerçek ise korunmanın çok daha anlamlı olacağıdır. Tüm etkenler için en önemli önlenilebilir ya da değiştirilebilir riskleri başlıca üç başlıkta toplayabiliriz (34):

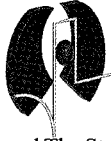
1. Hastane ve özellikle YBB'de uzun süreli yatış. En kısa sürede hastaneden ve özellikle YBBden hastanın çıkarılması en önemli adımlardan birisidir.
2. İnvaziv girişimlerin çokluğu. Her gün invaziv aletlerin gerekliliği sorgulanmalı ve en kısa sürede invaziv aletler çıkarılmalıdır.
3. Antibiyotik baskısı ve yoğun antibiyotik kullanılması. Bu konuda özellikle yoğun karbapenem kullanımı ile ortaya çıkan karbapenem dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*

salgınları iyi bilinmektedir. Son yıllarda kinolon kullanımı ile dirençli bakterilerin seçildiği belirtilmekte, özellikle kinolonların uyardığı pompa sistemlerinin diğer grup antibiyotiklere de direnç oluşturduğu düşünülmektedir (35). Ayrıca diğer önemli bir konu bu etkenlerin yayılmasını engellemektir (34). Çevre, medikal aletler, su sistemleri,,, gibi çok sayıda kaynak bu konuda rol oynasa da bu etkenlerin hastalara ulaşmasında en önemli rolü sağlık çalışanlarının elleri oynamaktadır.

El hijyeni ve temas izolasyonu uygulamaları başta olmak üzere yazılı, denetlenen multidisipliner olarak hazırlanan bir infeksiyon kontrol programı tüm uygulamalardan daha etkili olacaktır. Unutulmamalıdır ki korumak tedaviden her zaman daha iyi, etkin ve ucuz olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. PoutsikaDD. Antimicrobial resistance in the chromocally criticaüy iüpatients. Clin Chest Med2001; 22: 87-103.
2. Vahaboğlu H. Antibiyotik direnç problemleri ve klinik yansıması, in Koksall 1 Çakar N, Arman D (eds). Yoğun Bakım İnfeksiyonları, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara, 2005:977-995.
3. Hanberger H, Diekema D, FluitA et al. Surveüance ofantibiotic resistance in European ICUs. JHosp Infect 2001; 48: 161-176.
4. Akalın H. Çoklu ilaç direncinde tedavi yaklaşımı ve ilaç politikaları. ANKEM Derg2007; 21(Ek-2) : 186-191.
5. Paterson DL. The epidemiologicalprofile ofinfections with multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. Clin Infect dis 2006 ; 43: S 43-48.
6. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002; 34: 634- 640.
7. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms ofmultidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis 2006 ; 43: S 49-56.
8. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, et al. Health andeconomic outcomes of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Arch Intern Med 1999; 159:1127-1132.
9. Carmeli Y Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence ofantibiotic resistant pseudomonas aeruginosa: comparison of risk associated tvith different antipseudomonal agents. AntimicrobialAgents Chemother 1999 ; 43:1379-1382.
10. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance andpatient outcomes : mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin InfectDis 2006; 42: S82-S89.
11. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new b-lactamases. NEJM2005; 352: 380-391.
12. Livermore DM, JWoodford N. The b-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. Trends Microbiol 2006; 14: 413-420.
13. Günsere F, Mamikoglu L, OzturkS, et al. A surveillânce study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolatedfrom intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999;43:373-378.
14. Gür D. Gram negatif hastane izolatlarında yeni b-laktamlara direnç ve GSBL sıklığı — Çok merkezli HITİT projesinin sonuçları. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, 23-26 Şubat 2006, Ankara, Program Kitabı, 3.
15. Kolaylı F, Gacar G, Karadenizli A, Sanic A, Vanaboglu H



and The Study Group. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiol Letters* 2005; 249: 241-245.

16. American Thoracic Society . Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.

17. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S95-99.

18. Saflar N, Handelsman J, Maki D. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteremia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519-527.

19. Evin A, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* ; 1999; 28: 1008-1011.

20. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333-1341.

21. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:115-121.

22. Rice LB. Challenge in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S100-105.

23. Vahaboğlu 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. *Antimicrobial Agents Chemother* 1997; 41: 2265-2269.

24. Vahaboğlu H, Budak F, Kasap M, et al. High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 537-542.

25. Yıldız O. Çoğul dirençli gram-negatiflerde tedavi yaklaşımları: *Acinetobacter* türleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7: 144-150.

26. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: A role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 144-153.

27. Ko JVC, Lee HC, Chiang SR, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *Antimicrob Chemother* 2004; 53: 393-395.

28. Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4479-4481.

29. Timurkaynak F, Can F, Azap Ö, Demirbilek M, Arslan H, Karaman S. In vitro activities of nontraditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 224-228.

30. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Infect Dis* 1995; 11: 57-80.

31. Kandemir Ö. Çoğul dirençli gram-negatiflerde tedavi yaklaşımları : *Stenotrophomonas maltophilia*. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7: 151-157.

32. Gülmez D, Hascelik G. *Stenotrophomonas maltophilia* : antimicrobial resistance and molecular typing of an emerging pathogen in a Turkish university hospital. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 11:80-86.

33. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-584.

34. Haris AD, Mc Gregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 2006; 43: S 57-61.

35. Nseir S, Di Pompeo C, Sourbier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 283-289.