

ÜROLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI | ANTIBIOTICS IN UROLOGY

Üriner Enfeksiyonlarda Bakteriyel Spektrum ve Antibiyotik Rezistansı
Bacterial Spectrum and Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections

Cavit Ceylan, T. Ahmet Serel

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Üriner sistem enfeksiyonları medikal tedavi gerektirmesi ve çoğu antibiyotiğe direnç geliştirmiş nosokomiyal enfeksiyonlara sebep olmasından dolayı dikkati çekmektedir. Komplike ve komplike olmayan üriner sistem enfeksiyon tedavisinde antibiyotik direnci önemli bir role sahiptir. Bu antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları hakkında çok çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu nedenle tedavide kullanılacak antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerini tespit etmek, uygun tedavi dozunu sağlamaya yardımcı olacaktır. Yeni geliştirilen antibakteriyellere karşı direnç gelişimi olabileceğinden dolayı bu ajanlar derinlemesine izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Üriner enfeksiyon, antibiyotik direnci, tedavi, bakteri

Urinary Tract Infections have attracted much attention since they are among the most common causes of nosocomially-acquired infections and require medical treatment. There is antibiotic resistance to most antibacterials which are used in the treatment of the disease. Antibiotic resistance mechanisms are still under investigation. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters are used to improve optional dosing. New derivatives of classes in use should be thoroughly screened for their potential to induce resistance.

Key words: Urinary tract infections, antibiotic resistance, treatment, bacteria

Bakteriyel Spektrum

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), yetişkinlerde medikal tedavi gerektiren ve nosokomiyal enfeksiyonlara sebep olabilen en sık nedenlerden biridir.(1) Nosokomiyal ÜSE'lerin neredeyse tümü komplike enfeksiyon şeklinde olup, bu komplike enfeksiyonlar üriner sistemde fonksiyonel ve anatomik bozukluğa neden olabilen bir dizi geniş bir etyopatogenezden kaynaklanır.(2) ÜSE'lerinin çoğu barsak kaynaklı fakültatif aneorob bakteriler tarafından meydana gelmektedir. Bu enfeksiyonların %85'inde etken E. coli'dir. Öte yandan gram-negatif Enterobakterisea, Proteus, Klebsiella, ve gram-pozitif E. fekalis ile S. saprofitikus da değişen oranlarda ÜSE gelişiminden sorumlu olabilmektedir. Perineal bölge ile vajinal floradan kaynaklanan Stafilokok epidermidis ve Candida albicans diğer ÜSE etkenleridir.

ÜSE'lerinin ampirik tedavisi ürosepsisli hastalar veya genel durum bozukluğu olan hastalar ile antibiyotik tedavisine hemen cevap vermesi beklenen hastalar için geçerlidir.(3) Diğer taraftan rasyonel ampirik bir tedavi için kullanılacak antibiyotiğin bakteriyel spektrumunu ve üropatojenin bu antibiyotiğe karşı duyarlılığını bilmek gerekmektedir. Ampirik tedavi uygulanan kliniklerde çoğu kez hastalar hastalığın semptomlarına dayanamadıklarından dolayı antibiyotik duyarlılık testini beklemek istememektedirler.

Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonları:

Dünyanın pek çok yerinde ayakta ve komplike olmayan hastalarda, üriner sistem enfeksiyonlarına %85 oranında E.koli neden olmaktadır.(4) Daha az oranda görülen diğer ajan patojenler (%5-15) Stafilokok saprofitikus ve epidermidis, Klebsiyella, Proteus, Difteroidler, Laktobasiller, Gardnerella vaginalis, Enterobakter, Pseudomonas, Enterokoklar, Korinebakteriler, Üreaplazma, Funguslar ve Adenoviruslerdir.(5-7)

Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada E.koli'ye karşı antibiyotik direnci ampisilin grubunda %38, trimetoprim grubunda %21, nitrofurantoinlerde %1 ve siprofloksasinde %6 olarak bildirilmiştir.(8) Antibiyotiklerin komplike olmayan ÜSE'deki duyarlılığını araştırmak amacıyla Avrupa ve Brezilyada yapılan Uluslararası bir çalışmada ampisilin, kotrimaksazol ve sefuroksime karşı E.koliye karşı duyarlılığının, diğer patojenlerle kıyaslandığında daha az oranda olduğu tespit edilmiştir.(9)

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu: Komplike olmuş nosokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarındaki bakteriyel spektrum gram negatif ve pozitif suşları kapsayan geniş bir çeşitliliğe sahiptir. E. coli %47, Enterokoklar %13, Klebsiella %11, Pseudomonas %8, Proteus %5, Enterobakterler %4 ve Sitrobakter %3 oranlarında nosokomiyal enfeksiyonlardan

sorumlu tutulmaktadır.(10) Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında antibiyotik duyarlılığı ile ilgili olarak yapılan yeni bir çalışmada E.koli için ampisiline karşı direnç oranı %37, siprofloksasine karşı %4 ve trimetoprim-sülfametaksazole (TMP-SM) karşı ise %23 olarak bildirilmiştir.Yine aynı çalışmada Psödomonasa karşı siprofloksasin direnci %29 iken, Enterokoka karşı vankomisin direnci %7 olarak tespit edilmiştir.Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz direnci ise E.kolide %4, Klebsiella'da ise %19 olarak bulunmuştur.(11)

Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotikler etkilerini DNA, protein veya peptidoglikan sentezini inhibe ederek göstermektedirler.

Florokinonlar doğrudan olarak bakteri DNA'sı üzerinde etki ederek bakteriyel topoizomeraz II ve IV enzimlerine bağlanır ve DNA çift sarmalının parçalanmasını temin eder.(12,13)

Sülfonamidler para-aminobenzoik ilave edilmesiyle inefektif tetrahidrofolat oluşumunu sağlar. Tetrahidrofolatlar fizyolojik olarak folat oluşumundan sorumludur.(13)

Primetaminler bakteriyel dihidrofolat redüktazı inhibe ederek pürin sentezini bloke ederler.(13)

Aminoglikozidler bakteriyel ribozomlardaki 30S ve 50S subünitlerine ireversibl olarak bağlanırlar. Böylece elongasyon faktör G'nin bağlanması engellenerek aminoasid sentezindeki translokasyon aşaması inhibe edilir.(13)

Oksazolidinonlar ise 70S kompleksinin oluşumuna engel olurlar.(13)

Beta-laktamlar, peptidoglikan sentezinin son aşamasını inhibe ederler. Penisilin bağlayan proteine bağlanarak bakteri hücre duvarının oluşumunu ve korunmasını temin eden transpeptidaz, karboksipeptidaz ve endopeptidaz gibi enzimlere benzer bir rol oynarlar. Sonuçta bakteri hücreindeki peptidoglikan duvar zayıflar.(13)

Fosfomisin fosfoenolpruvat analogu olarak peptidoglikan sentezini inhibe eder. Beta-laktam antibiyotiklerden farkı hücre duvarı oluşumunu bloke etmesidir.(14)

Antibiyotiklere Direnç Gelişimi

ÜSE'nuna karşı kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi çeşitli mekanizmalarla olmaktadır. Eğer bakteri antibiyotik tedavisi altında olduğu halde hala üremeye ve gelişmeye devam ediyorsa üropatojenin antibiyotik direncinden söz edilir. Direnç ya bakterinin antibiyotiğe karşı primer (doğuştan kazandığı) ya da belli bir zaman dilimi sonrasında kazandığı sekonder direnç şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Epidemiyolojik olarak taşınabilen rezistans önem taşımaktadır. Bu direnç plazmidlerdeki ekstrakromozomal olan ve diğer hücrelere transfer veya transpoze edilebilen otojenik genetik elementlerle gerçekleşmektedir.(11)

Hücre Zarının Geçirgenliği ve Eflüks Mekanizması Etkileşimiyle Direnç Gelişimi: Gram-negatif bakteriler makrolidlere karşı direnç geliştirirken, bu hidrofilitik bileşiklere karşı hücre zarının geçirgenliği azaltılmaktadır.

Enterokoklar da aminoglikozidlere karşı azalmış bir geçirgenlik temin ederler. Diğer taraftan, E. Koli örneğinde olduğu gibi, geçirgenlik dış membran protein oluşumunda değişime neden olarak azaltılır ve bu şekilde florokinolonlar ile beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç ortaya çıkar.(11)

Eflüks mekanizmasında ise florokinolon veya tetrasiklin gibi antibiyotikler hücre dışına adeta bir pompa vasıtasıyla atılırlar. Eflüks mekanizması düşük düzey direnç gelişiminden sorumludur ve yüksek düzeyde direnç gelişimine neden olan mutasyonlara da öncülük yapar.(15) Güçlü bir eflüks mekanizması da Psödomonalar için geçerli olup; çoğu beta-laktam, kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametaksazol grubu gibi antibiyotiklere karşı bu şekilde intrinsik bir direnç geliştirirler.(16-19)

Hedef Yapılara Karşı Etkileşim: Antibiyotiklere karşı hedef yapı etkileşimiyle oluşan direnç; mutasyonlar, genetik materyalin bozulması ve antibiyotiklerin enzimatik modifikasyonla inaktivasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Mutasyonlar: Florokinolon direnci bu mekanizmada DNA giraz veya topoizomeraz IV modifikasyonu ya da antibiyotiğin hücre içi akümüasyonunun azaltılmasıyla gelişir. Bazı florokinolonlara karşı gelişen dirençte; Gram-negatif bakterilerde (örneğin E.koli) DNA giraz enzimi primer hedef olmasına karşın, Gram pozitif bakterilerde (örneğin S.aureus) primer hedef topoizomeraz IV enziminde oluşturulan mutasyonlardır.(17) Yeni kinolon türevi olan moksifloksasin ve gemifloksasin gibi antibiyotikler DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek bunlarda mutasyon gelişimine engel olmaktadır. Enterokoklarda ampisilin direnci, düşük afiniteli penisilin bağlayan proteinin aşırı miktarda oluşumuyla gerçekleşmektedir.(20) Enterokoklarda vankomisine karşı direnç ise bu antibiyotiğin hedefi olan ve D-alanil-D-alanil'den oluşan hücre duvarı peptidoglikan zincirinin, D-alanil-D-laktat'dan oluşturulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Sonuçta oluşan D-alanil-D-laktat zinciri dramatik bir biçimde vankomisine olan duyarlılığı azaltır.(21)

Genetik Materyalin Bozulması: TMP-SMX direnci enzim etkileşimi, hücre geçirgenliğinin azaltılması, aşırı enzim üretimi veya bağlanma yeteneğinin bozulması gibi bir dizi mekanizmayla olmaktadır. En önemli klinik mekanizma plazmidle kodlanan trimetoprim dirençli dihidrofolat redüktaz oluşumudur.(22-24) Metisilin dirençli S.aureus'da beta laktam antibiyotikleri için düşük afiniteye sahip olan penisilin bağlayan protein üretiminin artırılması söz konusudur.(25)

Antibiyotik İnaktivasyonu: Beta-laktamaz, bakteriler tarafından oluşturulan ve antibiyotikteki beta-laktam halkasını parçalayan bir enzimdir. 200'den fazla beta-laktamaz enzimi tespit edilmiştir. Penisiline karşı direnç penisilinaz adı verilen ve beta-laktam halkasını parçalayan bir enzimle gerçekleşir. S. aureusların %90'ından fazlası penisilinaz enzimine sahiptir. E. coli ve Proteusta sık görülen diğer bir direnç mekanizması da TEM-1 adı verilen plazmid aracılığıyla inhibisyona dirençli bir beta-laktamaz üretimidir.(26) Klebsiella kromozomal olarak kodlanan ve inhibitöre duyar-

lı beta-laktamaz enzimi vasıtasıyla ampisiline karşı direnç gösterirken, ampisilin-sulbaktama karşı göstermez. Enterobakteriler penisilin ve sefalosporini yine kromozomal olarak kodlanan beta-laktamaz enzimi vasıtasıyla inaktive ederler. Ampisilin beta-laktamaz enziminin güçlü bir uyarıcısıdır. Mezlosilin ise beta-laktamaz üretimini daha az oranda uyarır.(27,28)

Sitrobakteriler, enterobakterilere benzer bir biçimde kodlanan beta-laktamaz enzimine sahiptirler. Plazmidle kodlanan beta-laktamaz üretimi K. pnömonia, E. koli, Proteus ve Sitrobakter diversus içinde geçerlidir. Aminoglikozid ve TMP-SMX direnci de aynı plazmid üzerinden taşınır.(29) Enterobakteriler ve Psödomonaslar gentamisin modifiye edici bir enzim vasıtasıyla bu antibiyotiğe karşı direnç geliştirirler. Psödomonaslar buna ilaveten antibiyotik geçirgenliğini de azaltırlar.(30)

Bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarında geçirgenliğinin azaltılması, eflüksün artırılması, antibiyotiğe karşı yüksek tolerans gibi spesifik olmayan mekanizmalar, antibiyotiğin inaktivasyonu gibi spesifik mekanizmalara göre daha az sıklıkta oluşur. Bundan dolayı tedavide antibiyotik spektrumu çok daha geniş olarak hedeflenmelidir.

Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tedavi

Kotrimaksazol, florokinolonlar ve aminopenisilinler bunlara karşı artan direnç nedeniyle üriner sistem enfeksiyonu tedavisindeki etkinliklerini kaybetmişlerdir. Günümüzde daha az oranda dirence sahip olan fosfomisin trimetamin, nitrofurantoin ve pivmesillinam tercih edilmektedir.

Fosfomisin: Streptomiçes ve Psödomonas'ın sekonder metaboliti olarak üretilen oral bir bileşiktir ve demir-redoks sistemini bozarak etkisini gösterir. Hem Gram-pozitif hem de negatif etki spektrumuna sahiptir. Ancak Morganela morgani, Psödomonas vulgaris ve Psödomonas aeroginaza' ya karşı daha az etkindir.(31)

Nitrofurantoin: Yapısında bulunan inaktif nitro grubu hücre içinde bakteriyel nitroredüktaz enzimi vasıtasıyla aktive olur.(32) Karbonhidrat metabolizmasını bozar ancak antibakteriyel etkisi zayıftır. Bununla birlikte, idrardaki konsantrasyonu E. koli ve Klebsiella gibi bazı enterobakteriler için yeterli olmaktadır. Üropatojenlere, özellikle E. koliye karşı düşük direnç göstermesi nedeniyle oldukça ilgi çekmektedir. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının kısa dönemli tedavisinde tercih edilmez, ayrıca E.koli dışındaki diğer gram-negatif enfeksiyonlarda daha az etkilidir. Fosfomisine kombine olarak kullanılabilir.(33)

Pivmesillinam: Tipik bir beta-laktam ajandır ve uzun bir süredir komplike olmayan enfeksiyon tedavisinde kullanılmaktadır, E. koli ve Enterobakteriler gibi gram-negatiflere karşı etkindir. Oral olarak çok iyi absorbe olur. Yıllar içerisinde bu antibiyotiğe oluşan direnç düşük düzeyde kalarak artış göstermemiştir.(34)

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tedavi

Karbapenemler: Mide ve barsak sıvılarında stabil halde kalamadıkları için yalnızca intravenöz formları mevcuttur. Bakteriyel spektrumuna göre iki grup altında etkinliklerini gösterirler.(35) Ertapenem birinci grubun, imipenem ve meropenem ikinci grubun temsilcileridir. Karbapenemler gram-pozitif, gram-negatif ve anareob mikroorganizmalara karşı etkilidirler. Antibakteriyel etkilerini çoğu beta-laktamaz üreten patojenlere karşı da göstermektedirler. Ertapenem P.aeruginosa hariç olmak üzere çok iyi bir gram-negatif spektruma sahiptir. Metisilin-dirençli Stafilokok ve Enterokoklara karşı çok etkili değildir. Vücutta moleküler ağırlığı ve lipofilik özellikleri artırılarak negatif yükten zengin bir substansa dönüşür, böylece proteinlere daha fazla miktarda bağlanarak uzun bir serum yarı ömrü elde edilir.(36)

İkinci gruptaki imipenem ve meropenem; metisilin-dirençli Stafilokok, E. fekim ve vankomisin-dirençli enterokoklar hariç olmak üzere çoğu gram-pozitif ve negatiflere karşı etkilidirler. İmipenem renal dihidropeptidaz I ile hidrolize olarak spesifik bir inhibitör olan silastatin ile kombinasyon yapar. Meropenem, imipeneme kıyasla Psödomonas karşısında daha fazla etkin iken, gram-pozitif üropatojenlere karşı ise daha az etkilidir.(36) Doripenem yeni bir parenteral karbapenemdir, imipenem ve meropeneme duyarlı olmayan bazı Psödomonas aeroginoza enfeksiyonlarında biraz daha fazla bir etkinlik gösterir. Metisilin-dirençli Stafilokok, E. fekim ve vankomisin-dirençli enterokoklar hariç olmak üzere diğer gram-pozitiflere karşı etkilidir.(37) Oral etkili beta-metilkarbapenemler klinik olarak araştırılmaktadır.(38) Bu oral preparatların idrarla atılımı optimal düzeyde olmasına karşın orta derecede bir etki spektrumuna sahip oldukları söylenebilir.

Eski Antibiyotikler: Bu gruptaki antibiyotikler polimiksin, kloramfenikol, doksisisiklin ve temosilindir. Son yıllarda bu antibiyotikler multipl dirençli organizmalarda oluşturdukları ve henüz içerikleri konusunda yeterli bilgiye sahip olunmayan çeşitli substansları nedeniyle yeniden ilgi alanına girmişlerdir.

Dirençli diğer gram-pozitif üropatojenlere karşı etkin antibiyotikler: Daptomisin ve linezolid metisilin-dirençli ve duyarlı Stafilokoklarda dahil olmak üzere geniş bir gram-pozitif etkinliğe sahiptir.(39) Daptomisin semisentetik bir lipopeptiddir. Bakteriyel membran üzerinde etkisini gösterirken, hızlı bir konsantrasyon bağımlı bakterisidal aktiviteye sahiptir, intravenöz olarak uygulanır.(40)

Linezolid sentetik bir antibakteriyel ajan olup protein sentezini inhibe eder. Diğer protein sentezini inhibe eden ajanlara göre protein sentezindeki transasyon fazının erken döneminde etkili olmaktadır.(41) Oral olarak hızla absorbe olur ve %100 biyoyararlılığa sahiptir.

Sonuç

Ürolojik enfeksiyonlarda antibiyotik direnci artan bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Komplike ve kompli-

ke olmayan, özellikle de nozokomiyal karakter taşıyan üropatojenlerin çoğu antibiyotiğe karşı direnç göstermekte ve ampirik tedavi için problem yaratmaktadırlar. Ampirik tedavide doğru antibiyotiği seçmek için antibiyotiğin bakteri spektrumunu ve bu antibiyotiğe karşı olan duyarlılığını bilmek gerekmektedir. Antibiyotik direncine karşı yapılan mücadelede temel antibiyotik etkisi ve direnç mekanizmalarını anlamak bu mücadeleye yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

- Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections. I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:523-31.
- Wagenlehner FM, Niemetz A, Dalhoff A, Naber KG. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections:1994-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:557-64.
- Elhanan G, Sarhat M, Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect* 1997;35:283-8.
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
- Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90.
- Catherine D, Bacheller B, Beinsten MJ. Urinary tract infections. *Med Clin N Am* 1997;81:719-30.
- Book M, Lehmann LE, Schewe JC, Weber S, Stuber F. Urosepsis. Current therapy and diagnosis. *Urologe A* 2005;44:413-22.
- Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:380-8.
- Naber KG, Schito GC, Gualco L (on behalf of the ARES study group). An international survey on etiology and susceptibility of uropathogens isolated from women with uncomplicated UTI: the ARES study. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, IL, 2007.
- Gordon KA, Jones RN. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:295-301.
- Wagenlehner FME, Weidner W, Naber KG. Antibiotics in urology new essentials. *Urol Clin North Am* 2008;35:69-79.
- Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997;61:377-392.
- Lehn N. Mechanismen der resistenzentwicklung gegen antibiotika: epidemiologie. In: Adam D, Doerr HW, Link H, et al, editors. *Die infektiologie*. Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 82-98.
- McLuskey K, Cameron S, Hammerschmidt F, Hunter WN. Structure and reactivity of hydroxypropylphosphonic acid epoxidase in fosfomycin biosynthesis by a cation- and flavin-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:14221-6.
- Pechere JC, Michea-Hamzhepour M, Kohler T. [Antibiotic efflux, a mechanism of multiple resistance in *Pseudomonas aeruginosa*]. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:599-612.
- Piddock LJ. Mechanisms of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998. *Drugs* 1999;58(Suppl 2):11-8.
- Tanaka M, Onodera Y, Uchida Y, Sato K, Hayakawa I. Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV purified from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2362-6.
- Navia MM, Ruiz J, Ribera A, de Anta MT, Vila J. Analysis of the mechanisms of quinolone resistance in clinical isolates of *Citrobacter freundii*. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:743-8.
- Linde HJ, Schmidt M, Fuchs E, Reischl U, Niller HH, Lehn N. In vitro activities of six quinolones and mechanisms of resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1553-7.
- Fontana R, Ligozzi M, Pittaluga F, Satta G. Intrinsic penicillin resistance in enterococci. *Microb Drug Resist* 1996;2:209-13.
- Marshall CG, Wright GD. The glycopeptide antibiotic producer *Streptomyces toyocaensis* NRRL15009 has both D-alanyl-D-alanine and D-alanyl-D-lactate ligases. *FEMS Microbiol Lett* 1997;157:295-9.
- Burchall JJ, Elwell LP, Fling ME. Molecular mechanisms of resistance to trimethoprim. *Rev Infect Dis* 1982;4:246-54.
- Park H, Bradrick TD, Howell EE. A glutamine 67- histidine mutation in homotetrameric R67 dihydrofolate reductase results in four mutations per single active site pore and causes substantial substrate and cofactor inhibition. *Protein Eng* 1997;10:1415-24.
- Then RL. Mechanisms of resistance to trimethoprim, the sulfonamides, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis* 1982;4:261-9.
- Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(Suppl 1):S3-10.
- Stapleton P, Wu PJ, King A, Shannon K, French G, Phillips I. Incidence and mechanisms of resistance to the combination of amoxicillin and clavulanic acid in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2478-83.
- Chaves J, Ladona MG, Segura C, Coira A, Reig R, Ampurdanés C. SHV-1 beta-lactamase is mainly a chromosomally encoded species-specific enzyme in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2856-61.
- Yang YJ, Livermore DM. Chromosomal beta-lactamase expression and resistance to beta-lactam antibiotics in *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1385-91.
- Patterson JE. Extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Infect* 2000;15:299-330.
- The Aminoglycoside Resistance Study Groups. The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms: combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother* 1995;7(Suppl 2):17-30.
- Higgins LJ, Yan F, Liu P, Liu HW, Drennan CL. Structural insight into antibiotic fosfomycin biosynthesis by a mononuclear iron enzyme. *Nature* 2005;437:838-44.

32. Hof H. Antimicrobial therapy with nitroheterocyclic compounds, for example, metronidazole and nitrofurantoin. *Immun Infekt* 1988;16:220-5.
33. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
34. Lancini G, Parenti F. *Antibiotics: an integrated view*. New York: Springer-Verlag; 1982.
35. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538-42.
36. Simon C, Stille W. *Antibiotika-therapie in klinik und praxis*. 10th edition. Stuttgart (Germany): Schattauer; 2000.
37. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:71-4.
38. Kumagai T, Tamai S, Abe T. Current status of oral carbapenem development. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents* 2002;1:1-14.
39. Wagenlehner FM, Lehn N, Witte W, Naber KG. In vitro activity of daptomycin versus linezolid and vancomycin against gram-positive uropathogens and ampicillin against enterococci, causing complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 2005;51:64-9.
40. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Lonks JR, Boyce JM. Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3447-50.
41. Shinabarger D. Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:1195-202.