

HASTANE İZOLATLARINDA AMİNOGLİKOZİD DİRENCİ*

Mustafa ERTEK¹, Halil YAZGI², Zülal ÖZKURT¹,
M. Hamidullah UYANIK¹, Osman AKTAŞ²

ÖZET

Aminoglikozidlere karşı gelişen direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermektedir. Bu direnç oranları kullanılan aminoglikozid türüne ve miktarına bağlı olarak hastaneden hastaneye değişmektedir. Çalışmamızın amacı hastane kökenli Gram negatif çomaklara ve stafilocoklara çeşitli aminoglikozidlerin etkinliğini araştırmak ve hastanemizde aminoglikozid kullanım politikasının oluşturulmasına yardımcı olmaktadır. Çalışmada 194 Gram negatif çomak (104 *E.coli*, 34 *Enterobacter* spp., 27 *Pseudomonas aeruginosa*, 16 *Proteus* spp., 8 *Citrobacter* spp. ve 5 *Klebsiella* spp.) ve 178 stafilocok kökeninin gentamisin, netilmisin, amikasin ve isepamisine direnç oranları NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle incelenmiştir. Tüm Gram negatif çomaklara karşı aminoglikozidlerin etkinlik oranları karşılaştırıldığında en etkiliden en az etkili olana doğru isepamis (% 95), netilmisin (% 92), amikasin (% 90) ve gentamisin (% 70) şeklinde sıralandığı görülmüştür. Stafilocoklar için ise bu sıralama netilmisin (% 93), isepamis (% 92), amikasin (% 91) ve gentamisin (% 66) şeklindedir. Stafilocoklarda ve Gram negatif çomaklarda gentamisin direnci diğer üç aminoglikozide oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İsepamis, amikasin ve netilmisin direncinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Stafilocoklarda gentamisine dirençli suşların klinikte bütün aminoglikozidlere dirençli kabul edildiği de hatırlanmalıdır. Gentamisine direncin yüksek saptanması nedeniyle hastanemizde bu antibiyotiğin kullanımının kısıtlamasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Aminoglikozidler, stafilocoklar, *Enterobacteriaceae*, antibiyotik duyarlılığı

SUMMARY

Aminoglycoside resistance in hospital isolates.

Bacterial resistance rates against aminoglycosides show geographical differences. These rates vary from hospital to hospital depending on the usage of different aminoglycosides and their amounts used. The aim of this study was to investigate the activities of aminoglycosides against hospital-originated Gram-negative bacteria and staphylococci, and to help the establishing of aminoglycosides-using policies in our hospital. In this study, the susceptibilities of 194 Gram-negative bacteria (104 *Escherichia coli*, 34 *Enterobacter* spp., 27 *Pseudomonas aeruginosa*, 16 *Proteus* spp., 8 *Citrobacter* spp. and 5 *Klebsiella* spp.) and 178 staphylococcal strains to gentamicin, netilmicin, amikacin and isepamicin were investigated by disk diffusion method according to the criteria by National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). When compared the effectivities of aminoglycosides against Gram-negative rods, they ordered as isepamicin (95 %), netilmicin (92 %), amikacin (90 %) and gentamicin (70 %) from most effective to less. Netilmicin (93 %) was found as the most effective aminoglycoside to staphylococci, followed by isepamicin (92 %), amikacin (91 %) and gentamicin (66 %). Gentamicin resistance in both Gram-negative bacteria and staphylococci was found significantly higher as compared to the other three aminoglycosides ($p<0.05$). No differences was observed among isepamicin, amikacin and netilmicin resistance in all strains tested ($p>0.05$). It should be remembered that gentamicin resistant staphylococci are admitted resistant to all aminoglycosides. It was concluded that the use of gentamicin should be restricted in our hospital due to the high resistance rates for this agent.

Key words: Aminoglycosides, staphylococci, *Enterobacteriaceae*, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

Aminoglikozidlerin klinik uygulamaya girişinden bu yana oldukça uzun yıllar geçmesine karşın bu ajanlar günümüzde hâlâ çok sayıda infeksiyonun tedavisinde kullanılır-

maktadır. Aminoglikozidler bakterilerde ribozomlara bağlanarak protein sentezi evresinde mRNA'nın yanlış okunmasına ve bunun sonucunda bakteri ölümüne yol açmaktadır. Bu

* 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur (30 Mart - 3 Nisan 2003, İstanbul).

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

grup antibiyotikler birçok Gram negatif ve pozitif bakteriyi kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Klinik kullanım alanları genel olarak diğer daha az toksik antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlar ve nötropenik hastalardaki hastane infeksiyonlarıdır (19). Ayrıca Gram pozitif koklara bağlı infeksiyonların tedavisinde diğer bazı antibiyotiklerle sinerjik etkilerinden yararlanmak amacıyla ile kombine tedavide kullanılırlar (5).

Aminoglikozidlere direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermektedir. Bu oranlar kullanılan aminoglikozid türüne ve miktarına bağlı olarak hastaneden hastaneye değişiklik göstermektedir. Bu direnç enzimatik inaktivasyon, ilacın si-

toplazmaya geçişinin engellenmesi ve ribozomal hedef değişikleri olmak üzere üç mekanizmayla ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalarından en önemli enzimatik inaktivasyondur. Bunun önemi aminoglikozid modifiye eden enzim genlerinin plazmid ya da transpozonlarla yayılabilmesindendir (27).

Hastanemizde gentamisin, netilmisin ve amikasin uzun süredir kullanılmaktadır. İsepamisin ise son iki yıldır kullanıma girmiştir. Bu araştırma, Gram negatif çomaklara ve stafilocoklara karşı bu aminoglikozidlerin etkinliğini araştırmak ve hastanemizde aminoglikozid kullanım politikasının oluşturulmasında infeksiyon kontrol komitesine yardımcı olmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Ağustos-Aralık 2002 arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi'nde çeşitli kliniklerde yatmaktadır hastaların kan, idrar ve cerrahi yara örneklerinden izole edilen 194 Gram negatif çomak (104 *Escherichia coli*, 34 *Enterobacter* spp., 27 *Pseudomonas aeruginosa*, 16 *Proteus* spp., 8 *Citrobacter* spp. ve 5 *Klebsiella* spp.) ve 178 stafilocok suyu incelenmiştir. Gram negatif çomakların izolasyon ve identifikasiyonu klasik mikrobiyolojik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Stafilocoklar; koloni morfolojis, Gram boyama özelliği, katalaz ve koagülaz testleri ile tanımlanmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle yapılan identifikasiyonlar gerektiği durumlarda API 20 NE, API Staph ve API 20 E (BioMerieux, Fransa) ticari testleriyle

doğrulanmıştır. Stafilocokların metisiline duyarlılığı 1 mikrogram oksasilin (Oxoid) içeren diskler kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle incelenmiştir.

Antibiyotik duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M2-A6 kılavuzuna uyularak disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır (15). Çalışma kapsamına alınan bakterilerin gentamisine, netilmisine ve amikasine ve oksasiline duyarlılıklar NCCLS kriterlerine (16), isepamisine duyarlılıklar ise Comite de L'antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie (7) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada çalışma kapsamına alınan 194 Gram negatif çomak ve 178 stafilocok suşunun gentamisin, netilmisin, amikasin ve isepamisin duyarlılık oranları tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Tüm Gram negatif çomaklara karşı aminoglikozidlerin etkinlik oranları karşılaştırıldığında en etkiliden en az etkili olana doğru isepamisin, amikasin, netilmisin ve gentamisin şeklinde sıralandığı görülmüştür. Stafilocoklar için ise bu sıralamanın netilmisin, isepamisin, amikasin ve gentamisin şeklinde olduğu saptanmıştır. Stafilocoklarda ve Gram negatif çomaklarda gentamisin direnci, diğer üç ami-

noglikozide oranla, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İsepamisin, amikasin ve netilmisin arasında ise önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Gentamisine duyarlı olup diğer aminoglikozidlerin herhangi birine dirençli olan hiçbir kökene rastlanmamıştır. *P.aeruginosa* kökenlerinden üçü çalışma kapsamındaki dört aminoglikozide de dirençli bulunmuştur. Üç kökendeki bu direncin muhtemel nedeni membran geçirgenliğinin azalması olarak yorumlanmıştır. Metisiline dirençli stafilocok kökenlerinden 12'si dört aminoglikozide de dirençli bulunmuştur.

TARTIŞMA

Aminoglikozidlerin kullanım süresi ve miktarı ile bu antibiyotiklere direnç gelişimi arasında korelasyon olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarla yüksek oranda direnç saptanan bir aminoglikozidin kullanımı sınırlanıldığından direnç oranlarında düşme olduğu gösterilmiştir (3,6,26). Hacettepe Tıp Fakültesi'nde 1985 ve 1990 yıllarında hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının incelendiği çalışmada; 1985

yılında amikasine karşı *P.aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. izolatlarında direnç saptanmaz iken 1990 yılında aynı bakterilerde sırasıyla % 17 ve % 8 oranında direnç saptanmıştır. Bu hastanede yıllar içinde özellikle aminoglikozid antibiyotiklerden amikasine karşı artan bir direnç saptandığı bildirilmiştir. Yazar, bunun nedenini aradan geçen dönemde amikasinin hastanede en çok kullanılan aminoglikozid olmasına bağlamıştır (22).

Tablo 1. Gram negatif çomakların aminoglikozidlere duyarlılık ve direnç oranları (%).

Bakteri (n)	Gentamisin		Netilmisin		Amikasin		İsepamisin	
	S	R	S	R	S	R	S	R
E.coli (n=104)	83	17	98	2	94	6	100	-
Enterobacter spp. (n=34)	65	35	85	15	88	12	94	6
Proteus spp. (n=16)	75	25	100	-	87	13	100	-
Citrobacter spp. (n=8)	50	50	75	25	100	-	100	-
Klebsiella spp. (n=5)	40	60	80	20	80	20	100	-
P.aeruginosa (n=27)	38	62	78	22	81	19	85	15
Toplam (n=194)	70	30	92	8	90	10	95	5

S: Duyarlı, R: Dirençli.

Tablo 2. Stafilocokların aminoglikozidlere duyarlılık ve direnç oranları (%).

Bakteri (n)	Gentamisin		Netilmisin		Amikasin		İsepamisin	
	S	R	S	R	S	R	S	R
MRSA (n=42)	31	69	81	19	79	21	79	21
MSSA (n=44)	89	11	100	-	100	-	100	-
MRKNS (n=30)	37	73	87	13	80	20	83	17
MSKNS (n=62)	94	6	100	-	100	-	100	-
Toplam (n=168)	66	34	93	7	91	9	92	8

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*.

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok.

MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok.

S: Duyarlı, R: Dirençli.

Amikasine karşı direnç gelişimi gentamisin, kanamisin ve tobramisine göre daha yavaş olmaktadır (1). Gentamisin direnci yüksek olan bir hastanede 15 ay süreyle bu antibiyotığın kullanımı sınırlanmıştır ve bu süre içinde amikasin yaygın olarak kullanılmış, 15 ayın sonunda gentamisin direnci anlamlı düzeyde azalırken, amikasin direncinde ise önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (26). Hastanemizde de amikasin ve gentamisin uzun yıllardır kullanılmasına karşın Gram negatif çomaklarda amikasine direnç % 10 iken gentamisine, amikasinden yaklaşık üç kat fazla direnç saptanmıştır. Bu durumun, hastanemizde gentamisinin daha yaygın kullanılmasına ve amikasine karşı direnç gelişiminin gentamisine göre daha yavaş olmasına bağlı olabileceğini düşünmektediriz.

Gram negatif aerop çomaklarda gelişen aminoglikozid direnci, ülkeler hatta hastaneler arasında farklılık gösterebilmiştir. Ayyıldız ve ark. (5) çalışmalarında Gram negatif bakterilerde gentamisine % 33, amikasine % 19, isepamisine % 18 ve netilmisine % 12 oranında direnç saptanmışlardır. Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nde 2001 yılında yapılan çalışmada gentamisin ve amikasine sırasıyla *P.aeruginosa*'da % 75, % 60; *E.coli*'de % 20, % 10; *K.pneumoniae*'de % 25, % 18 direnç bildirilmiştir (18). Willke ve ark. (24) çok mer-

kezli olarak yaptıkları retrospektif bir incelemede *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli* ve *P.aeruginosa* kökenlerinin amikasin, gentamisin, netilmisin ve isepamisine duyarlılığını inceledi. En yüksek direnç oranı *E.coli*'de % 13, *Klebsiella*'da % 55, *Enterobacter*'de % 40 ve *P.aeruginosa*'da % 61 oranları ile gentamisine karşı bildirilmiştir. Aynı çalışmada *P.aeruginosa*'da en düşük direnç % 24 orANIyla amikasine karşı saptanmış, *E.coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* kökenlerinde ise en düşük direnç sırasıyla % 0.1, % 9 ve % 6 oranlarıyla isepamisine karşı saptanmıştır. Türkiye'de Aminoglikozid Direnç Çalışma Grubu (17) tarafından çok merkezli olarak yapılmış bir çalışmada Gram negatif çomakların gentamisine % 94.5, netilmisine % 53.6, amikasine % 49.7 ve isepamisine % 29.7 oranında direnç olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada en sık rastlanan direnç mekanizmasının enzimatik inaktivasyon olduğu ve direnç gelişiminde en sık rastlanan enzimlerin AAC (3)-II, AAC(6')-1 ve ANT (2")-1 olduğu bildirilmiştir.

Gür ve ark. (9) çok merkezli olarak yaptıkları bir başka çalışmada *E.coli* kökenlerinin amikasine % 0-13.5, netilmisine % 0-33.3, gentamisine % 0-47.4, isepamisine % 0-11.1 oranlarında, aynı antibiyotik sırasıyla *Klebsiella* kökenlerinde % 5.3-75, % 20-85, % 23.8-85, % 0-16.7; *Enterobacter*

kökenlerinde % 0-57.1, % 0-42.9, % 6.3-50, % 0-28.6; *P.aeruginosa*'da % 0-65.4, % 25-69.2, % 31.2-80, % 0-57.9 gibi birbirinden oldukça farklı oranlarda direnç bildirilmiştir. Bu farklılıkların nedeni, hastanelerin aminoglikozid kullanım alışkanlıklarına, aminoglikozid direncinde birden fazla mekanizmanın rol oynamasına ve ülkemizde aminoglikozidleri modifiye eden birçok enzimin saptanmış olmasına bağlıdır. Çalışmamızda en yüksek direnç oranları *P.aeruginosa*'da % 62, *Klebsiella* spp.'de % 60, *Citrobacter* spp.'de % 50, *Enterobacter* spp.'de % 35, *Proteus* spp.'de % 25 ve *E.coli*'de % 17 ile gentamisine karşı saptanmıştır. İsepamisine *P.aeruginosa*'da % 15, *Enterobacter* spp.'de % 6 oranında direnç saptanmış iken *E.coli*, *Proteus* ve *Citrobacter* kökenlerinde direnç saptanmamıştır. Över ve ark. (17)'nın çalışmalardan elde edilen sonuçlar göz önüne alınarak yapılan projeksiyonda hastanemizden soyutlanan *Klebsiella* kökenlerinde AAC(6')-IV enziminin yüksek oranda bulunduğu düşünmektedir.

Hastanemizde 2002 yılı boyunca 6255 ampul (10442 g) gentamisin, 2011 ampul (1231 g) amikasin, 2153 ampul (809 g) netilmisin ve 886 ampul (88.6 g) isepamisin tüketilmiştir. Çalışmamızda klinik örneklerden soyutlanan Gram negatif çomakların aminoglikozidlere direnç oranlarının, aminoglikozidlerin kullanılan miktarıyla doğru orantılı olduğunu söyleyebiliriz.

Pseudomonas türleri özellikle *P.aeruginosa*, ciddi hastane infeksiyonu etkenlerinin başta gelenidir. Bu mikroorganizmada aminoglikozidlere karşı direnç sıklıkla aminoglikozid modifiye eden enzimler ve membran geçirgenliğinde azalma sonucu ortaya çıkar. Ülkemizde *P.aeruginosa* kökenlerinde permeabilitede azalmaya bağlı dirence sık rastlandığı bildirilmiştir. Ayyıldız ve ark. (5) *P.aeruginosa* suşlarında gentamisine % 21, diğer aminoglikozidlere ise % 7-13 arasında değişen oranlarda direnç bulmuşlardır. Aydın ve ark. (4) *P.aeruginosa* suşlarında tobramisine % 82, isepamisine, gentamisine ve amikasine % 57.2-79.4 arasında, Gür ve ark. (10) *Pseudomonas* kökenlerinde amikasine % 26, gentamisine % 73 direnç tesbit etmişlerdir. Van Landuyt ve ark. (23)'da Avrupa'da bir surveyans çalışmasında *P.aeruginosa* suşlarında aminoglikozidlere % 49.8-99.2 arasında değişen oranlarda direnç olduğunu bildirmiştirlerdir. Değişik yerlerde ve değişik yıllarda yapılan çalışmaların birbirlerinden farklı aminoglikozid direnci sonuçları, literatürde de belirtildiği gibi aminoglikozid direncinin kullanıma paralel olarak arttığını, hastaneler ve ülkeler arasında farklılıklar olabildiğini göstermiştir (13,20). Çalışmamızda da Gram negatif mikroorganizmalar arasında en yüksek direnç oranına *P.aeruginosa* izolatlarında rastlanmıştır. Ayrıca çalışma kapsamına aldığımız dört aminoglikozide de direnç sadece *Pseudomonas*'larda rastlanmıştır. Bu direncin membran geçirgenliğinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür.

Son yıllarda hastane infeksiyonu etkenleri arasında Gram pozitiflerin, özellikle metisiline dirençli stafilocok kökenlerinin önemi gidikçe artmaktadır. Metisiline dirençli sta-

filokoklar yaygın olarak kullanılan kinolonlar, makrolit grubu antibiyotikler, aminoglikozidler, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, kloramfenikol, rifampisin gibi diğer birçok antibiyotiğe karşı da çoğunlukla dirençlidir. Bu durum nozokomial epidemilere de yol açabilen bu bakterilerin ciddi sağlık sorunu haline gelmelerine neden olmuştur. Stafilocoklarda aminoglikozidlere direnç birden fazla mekanizma ile gelişebilir. Bu mekanizmalardan biri stafilocoklarda, küçük plazmid ve transpozonlarda bulunan genler aracılığıyla pek çok aminoglikozid modifiye edici enzim sentez edilmesidir. Bir diğer mekanizma ise genellikle aminoglikozidlerle monoterapi sırasında gelişen ve antibiyotiğin bakteri hücre duvarından transportunun engellenmesiyle ortaya çıkan dirençtir (25). Bu ikinci direnç mekanizması nedeniyle aminoglikozidler stafilocokkal infeksiyonların tedavisinde tek başına kullanılmazlar. Gram pozitif koklara bağlı infeksiyonlarda bu antibiyotikler diğer bazı antibiyotiklerle sinerjik etkilerinden yararlanmak amacıyla kombinasyon tedavide kullanılır.

Stafilocok suşlarında aminoglikozid direnci giderek artmaktadır. Samsun'da yapılan bir çalışmada *S.aureus* suşlarında gentamisine direnç oranının 1999 ve 2000 yıllarında % 86'dan % 100'e; KNS suşlarında ise % 48'den % 79'a çıktığı saptanmıştır (2). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada metisiline dirençli stafilocok kökenlerinde aminoglikozid direnci metisiline duyarlı kökenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Köksal ve Samastı (12) MRSA ve MRKNS suşlarında gentamisine direnç oranlarını sırasıyla % 98 ve % 89, MSSA ve MSKNS'de % 9 ve % 6 olarak saptamışlardır. Sönmez ve ark. (21) MRSA suşlarında gentamisine direncini % 47 bulmuşlardır. MSSA'larda ise aynı antibiyotiğe direnci anlamlı derecede daha düşük saptamışlardır. Diler ve ark. (8) MRSA'da gentamisine direnci % 27, Mamal Torun ve ark. (14) MRKNS'lerde % 62 oranında bildirmiştir. Çalışmamızda MRKNS ve MRSA kökenlerinde sırasıyla gentamisine % 32 ve % 69, amikasine ise % 28 ve % 21 direnç saptanmıştır.

Stafilocok kökenlerinin, netilmisin, amikasin ve isepamisine karşı olan duyarlılık oranları gentamisine göre daha fazla bulunmakla birlikte tedavide bunun önemi yoktur. Çünkü pratikte gentamisine dirençli stafilocoklar, netilmisin, amikasin ve isepamisine de dirençli kabul edilirler. Bu nedenle stafilocoklar için rutin duyarlılık deneylerinde sadece gentamisine duyarlılığına bakılmalı ve gentamisine dirençli kökenlerin, duyarlılık deneyleri sonucuna bakılmaksızın netilmisin ve amikasine de dirençli oldukları kabul edilmelidir (11).

Çalışmamızın sonucunda gereklilikle stafilocok izolatlarında en yüksek direnç gentamisine karşı saptanmıştır. Aminoglikozidlere karşı direnç profilinde zamanla ve kullanım miktarına bağlı olarak değişiklik gözlemlenmektedir. Bu nedenle direncin takip edilerek hastanede aminoglikozid grubu antibiyotiklerin dönüsümlü olarak kullanılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir. Hastanemiz için de gentamisine direncinin yüksek olması nedeniyle kullanımının sınırlandırılmasının gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Adwan K, Abu-Hasan N, Al-Asmar H: Analysis of neomycin, kanamycin, tobramycin and amikacin resistance mechanisms in gentamicin-resistant isolates of Enterobacteriaceae, *J Med Microbiol* 47:1019 (1998).
- 2- Akkurt L, Güdül Havuz S, Uyar Y, Karadaş A, Esen Ş, Günaydin M: 1999-2000 yıllarında yoğun bakım ünitelerinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 16:14 (2002).
- 3- Alegente G, Marchi B, Pieri I, Saturni A, Progenie G, Rubino M: Comparative study and time changes in the resistance to gentamicin, tobramycin, sisomicin and amikacin of Gram-negative nosocomial bacterial strains isolated from the urinary tract, in relation to the annual use of the aminoglycosides tested, *Quad Sclavo Diagn* 19:343 (1983).
- 4- Aydin K, Çaylan R, Köksal İ, Kostakoğlu U, Bayraktar Ö, Üstünakın M: Yoğun bakım hastalarından izole edilen Gram negatif bakterilerde izepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç, *ANKEM Derg* 15:74 (2001).
- 5- Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S: Cerrahi yoğun bakım hastalarından infeksiyon etkeni olarak izole edilen Gram negatif çomaklarda aminoglikozid direnci, *ANKEM Derg* 16:78 (2002).
- 6- Berk SL, Alvarez S, Ortega G, Vergheese A, Holtsclaw-Berk SA: Clinical and microbiologic consequences of amikacin use during a 42-month period, *Arch Intern Med* 146:538 (1986).
- 7- Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie: Report 2000-2001, <http://www.sfm.asso.fr/Sect4/COMUK.pdf>.
- 8- Diler M, Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A: Hastane personelinin burun boğaz kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının vancomisin, teikoplanin ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 11:94 (1997).
- 9- Gür D, Tutar İ, Vardar Ünlü G ve ark: İsepamisinin hastane izolatı Gram-negatif bakterilere karşı in-vitro etkisi, *Hastane İnfeksiyon Derg* 5 (Suppl 1):19 (2001).
- 10- Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *Flora* 1:153 (1996).
- 11- Kaygusuz A: Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının doğru yorumu, *Flora* 5:13 (2000).
- 12- Köksal F, Samastı M: Kan kültürlerinden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 16:10 (2002).
- 13- Lortholary O, Fagon JY, Buu Hoi A et al: Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis, *Clin Infect Dis* 20:790 (1995).
- 14- Mamal Torun M, Bahar H, Özcan N, Vural S, Engin A: Cerrahi yara infeksiyonlarından izole edilen koagülaz negatif stafilocoklarda çeşitli antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 11:91 (1997).
- 15- National Committee for Clinical Laboratory Standards (çeviri): *Antimikrobik Disk Diffüzyon Testleri için Uygulama Standartları*, 6. baskı, Onaylanmış Standard M2-A6, cilt 17 sayı 1, Bilimsel Tip Yayınevi, Ankara (1997).
- 16- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Twelfth Informational Supplement, M100-S12, NCCLS, Wayne (2002).
- 17- Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH and Aminoglycoside Resistance Study Group: The changing nature of aminoglycoside resistance mechanism and prevalence of newly recognized resistance mechanism in Turkey, *Clin Microbiol Infect* 7:470 (2001).
- 18- Özakin C, Yılmaz E, Coşkun Y, Sınırtas M, Gedikoglu S: UÜTF bakteriyoloji laboratuvarında, 2001 yılında değerlendirilen kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklar, 30. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre özet kitabı P 01-43, Antalya (2002).
- 19- Pancoast SJ: Aminoglycoside antibiotics in clinical use, *Med Clin North Am* 72:581 (1988).
- 20- Saavedra S, Vera D, Ramirez-Ronda CH: Susceptibility of aerobic Gram-negative bacilli to aminoglycosides. Effects of 45 months of amikacin as first line aminoglycoside therapy, *Am J Med* 80 (Suppl 6B):65 (1986).
- 21- Sönmez E, Bayındır Y, Tekereköglü MS ve ark: Yoğun bakım hastalarından izole edilen stafilocoklara trovafloksasin ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkisi, *Yeni Tip Derg* 17:134 (2000).
- 22- Sungur C: Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Gram-negatif bakterilerle gelişen hastane infeksiyonları: Dağılım ve прогноз etkileyen faktörler, *Uzmanlık Tezi*, Ankara (1991).
- 23- Van Landuyt HW, Boelaert J, Glibert B, Gordts B, Verbruggen AM: Surveillance of aminoglycoside resistance. European data, *Am J Med* 80 (Suppl 6B):76 (1986).
- 24- Willke A, Akalın H, Erdoğan S, Urbarlı A, Saltoğlu N, Arman D: Gram negatif çomaklarda aminoglikozid direnci, 10. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre özet kitabı P-10/73, Adana (2001).
- 25- Yıldız O, Aygen B: Stafilocokların antibiyotik duyarlılığı ve direnç sorunu, *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 5:128 (2002).
- 26- Young EJ, Sewell CM, Koza MA, Clarridge JE: Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction, *Am J Med Sci* 290:223 (1985).
- 27- Yüce A: Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları, *Klinik Derg* 14:41 (2001).