

Enterobacteriaceae ve Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerde Aminoglikozid Direnç Oranlarının Araştırılması

Investigation of Aminoglycoside Resistance in Enterobacteriaceae and Nonfermentative Gram Negative Bacteria

Yeliz Tanrıverdi Çaycı*, Canberk Çınar, Demet Gür Vural, Kemal Bilgin, Asuman Birinci

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Amaç: Aminoglikozidler gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılmakta olup Enterobacteriaceae ve nonfermentatif bakterilere karşı sık olarak kullanılmaktadır. Son dönemde aminoglikozidlere karşı direncin arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada Enterobacteriaceae ve nonfermentatiflerde aminoglikozid direncini ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarında aminoglikozidlerin etkinliğini görmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Kasım 2015 – Eylül 2016 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 4076 Enterobacteriaceae ve 1252 nonfermentatif bakterinin aminoglikozid direnç oranları araştırılmıştır. Bakterilerin tanımlanması Vitek MS (Biomeriux, Fransa) otomatize sistemiyle tür düzeyinde yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları Vitek2 Kompakt (Biomeriux, Fransa) otomatize sisteminde çalışılmıştır.

Bulgular: Enterobacteriaceae izolatlarında toplam direnç oranı amikasin için %2.72 gentamisin için ise %17.44 olarak bulunmuştur. Enterobacteriaceae grubunda *Escherichia coli* (E.coli) (%56) için amikasinine karşı %1.13 gentamisine karşı ise %16.08 oranında direnç bulunmuştur. *Klebsiella* (%25.7) izolatları için amikasinine %5.91 gentamisine ise %26.04 oranında direnç saptanmıştır. Nonfermentatifler içinde ise *Acinetobacter* türlerinde amikasin %46, gentamisin %76, netilmisin %55 ve tobramisin %40.8 olarak belirlenmiştir. *Pseudomonas* suşlarında amikasin %4.97, gentamisin %14.3, netilmisin %27.3, tobramisin direnç oranı ise %7.74 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Enterobacteriaceae izolatlarında amikasinin, gentamisine göre daha etkili olduğu görülmüştür. Nonfermentatif bakterilerde ise *Acinetobacter* izolatlarında en etkili aminoglikozidin tobramisin olduğu, *Pseudomonas* izolatlarında ise en etkili aminoglikozidin amikasin olduğu görülmüştür. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae suşlarında da amikasinin gentamisine göre daha etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Enterobacteriaceae, nonfermantatif, aminoglikozid, direnç

ABSTRACT

Objective: Aminoglycosides are used in gram-negative bacterial infection and are frequently used against Enterobacteriaceae and nonfermentative bacteria.

Recently, increased resistance to aminoglycosides has been observed. In this study, we aimed to see aminoglycoside resistance in Enterobacteriaceae and nonfermentative bacteria and the effectiveness of aminoglycosides in carbapenem resistant Enterobacteriaceae isolates.

Materials and Methods: Aminoglycoside resistance rates of 4076 Enterobacteriaceae and 1252 nonfermentative bacteria isolated from various clinical samples sent to microbiology laboratory between November 2015 and September 2016 were investigated. The identification of bacteria was made at the species level with the Vitek MS (Biomeriux, France) automated system. Antimicrobial susceptibility of the isolates was performed in Vitek2 Kompakt (Biomeriux, France) automated system.

Results: The total resistance rate in Enterobacteriaceae isolates was found to be 2.72% for amikacin and 17.44% for gentamicin. In Enterobacteriaceae group, resistance to 1.13% gentamicin was found against *Escherichia coli* (E.coli) (56%) and 16.08% against amikacin. For *Klebsiella* (25.7%) isolates, amikacin was 5.91% and gentamicin was 26.04%. Among nonfermentatives, amikacin was determined as 46%, gentamicin 76%, netilmicin 55% and tobramycin 40.8% in *Acinetobacter* species. In *Pseudomonas* strains, amikacin was 4.97%, gentamicin was 14.3%, netilmicin was 27.3%, and tobramycin resistance rate was 7.74%.

Conclusion: Amikacin was found to be more effective than gentamicin in Enterobacteriaceae isolates. In nonfermentative bacteria, it was found that the most effective aminoglycoside in the *Acinetobacter* isolates was tobramycin, and the most effective aminoglycoside in the *Pseudomonas* isolates was amikacin. In carbapenem resistant Enterobacteriaceae strains, amikacin was found to be more effective than gentamicin.

Key Words: Enterobacteriaceae, nonfermantative, aminoglycoside, resistance

*Sorumlu Yazar: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
E-mail: yeliztanriverdi@gmail.com, Tel: +90 (362) 312 1919

ORCID ID: Yeliz Tanrıverdi Çaycı: 0000-0002-9251-1953, Canberk Çınar: 0000-0002-8355-7749, Demet Gür Vural: 0000-0003-2974-6589, Kemal Bilgin: 0000-0002-8892-2223, Asuman Birinci: 0000-0002-8653-4710

Geliş Tarihi: 28.04.2020, Kabul Tarihi: 01.09.2020

Giriş

Aminoglikozidler, özellikle gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde başta olmak üzere çok sayıda enfeksiyon hastalığında tek olarak veya diğer antibiyotiklerle kombine şekilde tedavide tercih edilmektedir. Toksisitesi iyi bilinmesine rağmen, iyi bir bakterisidal etkiye sahip olmaları sebebiyle sıklıkla kullanılmaktadır (1). Aminoglikozidler kimyasal olarak oldukça stabil, geniş bir etkiye sahip ve beta laktam antibiyotiklerle sinerjik etkili oldukları için klinikte geniş kullanım alanına sahiptirler (2). Aminoglikozidlerin en önemli etkinlikleri *Pseudomonas spp.* başta olmak üzere gram negatif aerop basiller üzerinedir. Bu ilaçların gram pozitif bakterilere etkinlikleri oldukça kısıtlıdır (3). Aminoglikozidler genel olarak iki önemli etki mekanizmasına sahiptirler bunlar hem başlatma kompleksinin inhibiyonu hem de mRNA' ların yanlış okunması şeklindedir (4).

Enterobacteriaceae ve nonfermantatif bakteriler için antibiyotik direncinin gün geçtikçe artması tedavi seçeneklerinin birkaç grup antibiyotikle sınırlı kalmasına neden olmaktadır. Azalan tedavi seçenekleri nedeniyle çoklu ilaç direncine sahip enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar önemli bir sorun haline gelmiştir (5). Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç üç mekanizma ile oluşabilmektedir. Bunlar, hedefleri olan ribozomlardaki değişimler sonucu hedefe bağlanamama, ilacın girişinin azaltılması ve enzimler yolu ile antibiyotiğin modifiye edilmesidir (6).

Karbapenemler; Enterobacteriaceae grubuna karşı son savunma hattı olarak kabul edilmesine rağmen, KPC, VIM, IMP, OXA-48 gibi karbapenemazları taşıyan mobil genetik elemanların artarak yayılması veya diğer direnç mekanizmaları, bu antibiyotiklerin klinik etkinliğinin kaybolmasına neden olmaktadır (7).

Karbapenemaz üreten kökenlerde, karbapenemlere, penisilinlere ve sefalosporinlere direnç geliştirmekte, beraberinde aminoglikozid ve kinolon direnç mekanizmalarını kodlayan genler de taşınabilmektedir(8). Bu çalışmada Enterobacteriaceae ve nonfermantatif bakterilerle meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilen aminoglikozidlere direnç oranlarının ve karbapenem dirençli olan Enterobacteriaceae türlerinde aminoglikozidlerin etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Kasım 2015 - Eylül 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına

çeşitli servis, yoğun bakım ve ayaktan hastalardan gönderilmiş kan, kateter, idrar, solunum, yara, steril vücut sıvısı, sürüntü, BOS örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* ve nonfermantatif gram negatif bakteriler retrospektif olarak incelenmiştir. Materyallerin dağılımı Grafik 1 ve Grafik 2 de verilmiştir. İzolatların tanımlanması Vitek MS (Biomeriux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmıştır. İncelenen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları Vitek2 Compact (Biomeriux, Fransa) cihazında çalışılmıştır. Duyarlılık sonuçları EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir(9).

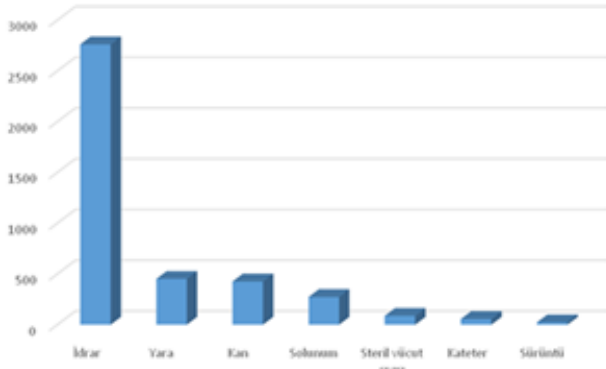
İstatistiksel analiz: Çalışmada incelenen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* izolatları arasında aminoglikozid direnci açısından anlamlı fark olup olmadığı, karbapenem duyarlı ve dirençli izolatlar arasında aminoglikozid direnci farklılığı ve karbapenem dirençli türler arasında aminoglikozid direnci bakımından fark olup olmadığı SPSS Statistic 21 programı ile ki kare testi kullanılarak incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmada 4076 adet Enterobacteriaceae ve 1252 adet nonfermantatif bakteri izole edilmiştir. Enterobacteriaceae suşlarının 2294 tanesi *E. coli*, 1048 tanesi *Klebsiella spp.* (973 *K. pneumoniae*, 73 *K. oxytoca*, 2 *Klebsiella spp.*), 292 tanesi *Enterobacter spp.* (185 *E. cloacae*, 107 *E. aerogenes*), 172 tane *Proteus spp.* (153 *P. mirabilis*, 17 *P. vulgaris*, 2 *P. penneri*), 104 tane *Serratia spp.* (97 *S. marcescens*, 6 *S. liquefaciens*, 1 *S. rubidaea*), 72 adet *Morganella morganii*, 44 tane *Citrobacter spp.* (16 *C. koseri*, 12 *C. freundii*, 12 *C. braakii*, 2 *C. farmeri*, 2 *C. youngae*) 30 tane *Providencia spp.* (26 *P. rettgeri*, 4 *P. stuartii*), 12 *Pantoea spp.* (7 *P. dispersa*, 5 *P. agglomerans*), 8 adet *Raoultella spp.* (7 *R. ornithinolytica*, 1 *R. planticola*) olarak izole edilmiştir. Enterobacteriaceae izolatlarının dağılımı Tablo 1 'de verilmiştir.

Enterobacteriaceae izolatları içinde toplam direnç oranı amikasin ve gentamisin için sırasıyla %2,72 (n=111) ve %17,44 (n=711) olarak bulunmuştur. Bu türlerin direnç oranları amikasin ve gentamisin için incelenmiş olup 2294 *E. coli* suşundan %1,1'i (n=26) amikasin, %16,1'i (n=369) ise gentamisine dirençli saptanmıştır. *Klebsiella spp.* izolatlarının ise %5,9'u (n=62) amikasin, %26,0'ı (n=273) ise gentamisine dirençli saptanmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* türleri arasında aminoglikozidlere direnç oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (amikasin için p<0,001 gentamisin için p<0,001). Enterobacteriaceae izolatlarının amikasin ve gentamisin direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir

Nonfermantatif bakteriler içinde 684 adet (%54.6) *Pseudomonas spp.* (662 *P. aeruginosa*, 16 *P. putida*, 4 *P.*



Grafik 1. Enterobacteriaceae türlerinin incelendiği materyallerin dağılımı

stutzeri, 1 *P. fluorescens*, 1 *P. mendocina*) ve 568 adet (%45,4) *Acinetobacter* spp. (564 *A. baumannii*, 2 *A. lwoffii*, 1 *A. baemolyticus*, 1 *A. junii*) izole edilmiştir. *Acinetobacter* izolatlarında en yüksek direnç oranı gentamisine karşı saptanırken (%74,5), *Pseudomonas* spp. izolatlarında ise en yüksek direnç oranı netilmisine karşı saptanmıştır (%27,3). Direnç oranları Tablo 3'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenem direnci %5,47 olarak saptanmıştır. Karbapenem direncinde izolatların imipenem veya meropenemden birine dirençli olması dikkate alınmıştır. Karbapenem dirençli ve duyarlı izolatlar arasında aminoglikozitlere direnç oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (amikasin için $p < 0,001$ gentamisin için $p < 0,001$). Bakteri gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde karbapenem ve aminoglikozid direnç oranları Tablo 4 'de verilmiştir. *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp., *Pantoea* spp. ve *Raoultella* spp. türlerinde karbapenem direnci saptanmamıştır.

Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarında amikasin direnç oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$), gentamisine direnç oranları açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tartışma

Aminoglikozidler Gram negatif bakterilerin etken olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilmelerine rağmen, modifiye edici enzimler yoluyla mikroorganizmalar tarafından oluşturulan direnç, yaygın kullanımının olduğu yerlerde önemli sorun oluşturmaktadır (2).

Çalışmamızda 4076 adet Enterobacteriaceae ve 1252 adet nonfermantatif bakteri izole edilmiştir. Enterobacteriaceae grubu içinde toplam direnç oranı amikasin ve gentamisin için sırasıyla %2,72 ve %17,44 olarak bulunmuştur. Enterobacteriaceae üyeleri ayrı



Grafik 2. Nonfermantatif bakterilerin izole edildiği materyallerin dağılımı

değerlendirildiğinde en sık izole edilen tür olan *E. coli* suşlarında amikasin ve gentamisin direnci sırasıyla %1,1 ve %16,1, *Klebsiella* suşlarında ise sırasıyla %5,9 ve %26,0 olarak elde edilmiştir.

Trabzon'da aminoglikozid direncinin araştırıldığı bir çalışmada *E. coli* izolatlarında amikasin direnci %10,3 gentamisin direnci ise %24,1 olarak bulunmuşlardır. Aynı çalışmada *Klebsiella* spp. izolatları için ise için amikasin direnç oranı %16,6 olup gentamisine karşı ise %43,3 oranında saptanmıştır(10).

Yoğun bakım ünitelerinden izole etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada *E. coli* izolatlarında amikasin direnci saptanmamışken gentamisin direnç oranı %15,8 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin ve gentamisin direnci sırasıyla %56,4 ve %74,3 ve *Acinetobacter* spp. izolatlarında ise sırasıyla %82,3 ve %76,4 olarak tespit edilmiştir (11). Başka bir çalışmada 194 *E. coli* izolatında amikasin ve gentamisin direnç oranları sırasıyla %4,6 ve %25,2 olarak bildirilmiştir (1).

Çalışmada incelediğimiz nonfermantatif bakteriler için amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisine ait direnç oranları saptanmış olup *Acinetobacter* için sırasıyla %46,8, %74,5, %55,1 ve %40,8 olarak bulunmuştur. *Pseudomonas* türleri için ise yine aynı antibiyotikler için sırasıyla %5,0, %14,3, %27,3 ve %7,7 olarak elde edilmiştir. Kan kültürlerinden soyutlanan nonfermantatiflerin direnç oranlarının araştırıldığı bir çalışmada *Acinetobacter* için amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisine karşı oluşan duyarlılık oranları sırasıyla %46,3,%26,1,%45,4 ve %50 olarak belirlenmiştir. *Pseudomonas* için ise amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisine karşı oluşan duyarlılık oranları sırasıyla %85,7, %88,3, %80,5 ve %90,9 olarak bulunmuştur (12). Kahramanmaraş ilinde izole edilen 130 *Acinetobacter* spp. izolatının antibiyotiklere direnç oranının araştırıldığı bir çalışmada ise amikasin direnci %81, gentamisin direnci ise %85 olarak bulunmuştur (13). Tokat ilinde *Pseudomonas* izolatları ile ilgili yapılan bir çalışmada ise *Pseudomonas* suşlarına en etkili

Tablo 1. İzole Edilen *Enterobacteriaceae* Dağılımı

| Bakteri Türleri | Tür Sayısı |
|--------------------------|--------------|
| <i>E. coli</i> | 2294 (%56.3) |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 1048 (%25.7) |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 292 (%7.2) |
| <i>Proteus spp.</i> | 172 (%4.2) |
| <i>Serratia spp.</i> | 104 (%2.5) |
| <i>Morganella spp.</i> | 72 (%1.8) |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 44 (%1.1) |
| <i>Providencia spp.</i> | 30 (%0.7) |
| <i>Pantoea spp.</i> | 12 (%0.3) |
| <i>Raoultella spp.</i> | 8 (%0.2) |
| Toplam | 4076 (%100) |

Tablo 2. *Enterobacteriaceae* İzolatlarının Amikasin ve Gentamisin Direnç Oranları

| Antibiyotikler | <i>E. coli</i> (2294) | <i>Klebsiella spp.</i> (1048) | <i>Enterobacter</i> <i>spp.</i> (292) | <i>Proteus</i> <i>spp.</i> (172) | <i>Serratia</i> <i>spp.</i> (104) | Diğerleri (166) |
|----------------|--------------------------|----------------------------------|---|--|---|--------------------|
| Amikasin | 26 (%1.1) | 62 (%5.9) | 4 (%1.3) | 11 (%6.4) | 3 (%2.9) | 5 (%3.0) |
| Gentamisin | 369 (%16.1) | 273 (%26.0) | 3 (%1.0) | 44 (%25.5) | 3 (%2.9) | 19 (%11.4) |

Tablo 3. İzole Edilen Nonfermentatif Bakterilerin Aminoglikozid Direnç Oranları

| Antibiyotik | <i>Acinetobacter spp.</i> (568) | <i>Pseudomonas spp.</i> (684) |
|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Amikasin dirençli | 266 (%46.8) | 34 (%5.0) |
| Gentamisin dirençli | 423 (%74.5) | 98 (%14.3) |
| Netilmisin dirençli | 313 (%55.1) | 187 (%27.3) |
| Tobramisin dirençli | 232 (%40.8) | 53 (%7.7) |

antibiyotiğin %5.6 direnç oranı ile amikasin olduğu görülmüştür(14). Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılığının araştırıldığı çalışmada ise *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşları sırasıyla gentamisine %35 ve %35, tobramisine %41 ve %31, amikasinine %66 ve %59 oranında duyarlı bulunmuştur (15).

Aminoglikozidler *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi birçok Gram-negatif basilin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (12). Bizim çalışmamızda *Enterobacteriaceae* izolatlarında, nonfermentatif bakterilerde ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinde aminoglikozid etkinliğini ve direnç oranları araştırılmıştır. *Enterobacteriaceae* türlerinde amikasinin gentamisine göre daha etkili olduğu görülmüştür. Nonfermentatifler içinde *Pseudomonas* türlerinde

Acinetobacter türlerine göre aminoglikozid direnci daha düşük bulunmuştur. Hastane enfeksiyonlarında sık olarak gördüğümüz *Acinetobacter* izolatlarında aminoglikozid direnç oranının oldukça fazla olduğu görülmüştür. Bizim incelediğimiz aminoglikozidler arasında *Pseudomonas* izolatlarında en etkili aminoglikozidin amikasin olduğu, en yüksek direnç oranının ise netilmisine karşı gözlemlendiği saptanmıştır. *Acinetobacter* suşları için ise en etkili aminoglikozidin tobramisin olduğu onu amikasinin izlediği gözlemlenmiş olup gentamisine karşı en yüksek direnç oranı saptanmıştır. Karbapenem duyarlı *Enterobacteriaceae* izolatlarında dirençli suşlara göre aminoglikozid direnç oranlarında anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Antibiyotik duyarlılığının bölgeler arasında farklı olabileceği dikkate alınmalı ve direnç gelişimi takip edilmelidir. Her hastanenin yıllar içerisindeki antimikrobiyal direnç oranlarındaki farklılıkların

Tablo 4. Karbapenem Dirençli ve Duyarlı *Enterobacteriaceae* İzolatlarının Aminoglikozid Direnç Oranları ve P Değerleri

| Karbapenem dirençli ve duyarlı <i>Enterobacteriaceae</i> izolatları | | Amikasin Direnç Oranları | Gentamisin Direnç Oranları | P değerleri |
|---|---------------|--------------------------|----------------------------|-------------|
| E. coli | R 7 | %0(0) | %42,8 (3) | p<0,001 |
| (%0,30) | S 2287 | %1,13(26) | %16 (366) | |
| (%99,7) | | | | |
| Klebsiella spp. | R 176 | %17,6(31) | %50,5(89) | p<0,001 |
| (%16,8) | S 872 | %3,55(31) | %21,1 (184) | |
| (%83,2) | | | | |
| Enterobacter spp. | R 8 (%2,7) | %8 (2) | %12,5 (1) | p<0,001 |
| (%97,3) | S 284 | %0,7 (2) | %0,7 (2) | |
| Proteus spp. | R 16 (%9,30) | %56,2 (9) | %50 (8) | p<0,001 |
| (%91,7) | S 156 (%91,7) | %1,28 (2) | %23 (36) | |
| Serratia spp. | R 3 (%2,8) | %33,3(1) %1,98 (2) | %33,3 (1) | p<0,001 |
| (%97,2) | S 101 | | %1,98 (2) | |
| Providencia spp. | R 13 (%43,3) | %7,69 (1) | %0 (0) | p<0,001 |
| (%56,7) | S 17 | % 0 (0) | %17,6 (3) | |
| Morganella spp . | R 0 (%0) | %0 (0) | %0 (0) | p<0,001 |
| (%100) | S 72 | %4,1(3) | %19,4 | |
| Pantoea spp. | R 0 (%0) | %0 (0) | %0 (0) | p<0,001 |
| (%100) | S 12 | %0 (0) | %0 (0) | |
| Raoultella spp. | R 0 (%0) | %0 (0) | %0 (0) | p<0,001 |
| (%100) | S 8 (%100) | %0 (0) | %0 (0) | |
| Citrobacter spp. | R 0 (%0) | %0 (0) | %0 (0) | p<0,001 |
| (%100) | S 44 (%100) | %2,2 | %2,2 | |

belirlenmesi, hem enfeksiyon kontrolü hem de ampirik tedavi politikalarının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Klinik örneklerden izole edilen gram negatif çomaklarda izepamisinantibakteriyel aktivitesinin diğer aminoglikozidlerle karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33(1): 19-23.
2. Gündüz T, Arısoy A, Algün Ü, Özbakkaloğlu B. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının aminoglikozidlere in-vitro duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2004; 18(4): 224-227.
3. Wilke A. Aminoglikozidler. In: Willke AT, Soyletir G, Doğanay M (Eds.) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2002: 214-223.
4. Levinson W. Aminoglikozidler. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji* 14.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri 2017: 76
5. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(10): 1791-1798.
6. Gür D. “Anti mikrobik Tedavide Yeni Direnç Sorunları” Antimikrobiyal tedavide yenilikler. *Modern Tıp Seminerleri* No. 9: 2000; 59-65.
7. Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: activity epidemiology, and laboratory detection. *Clin Microbiol News* 2009; 31(8): 55-62.
8. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant

- (PDR) gram-negative bacteria. BMC InfectDis 2005; 5(24): 1-7.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, valid from 2017-03-10 [Internet]. Basel: EUCAST. http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
 10. Aydın 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 2001; 15(1): 74-78.
 11. Köseoğlu- Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan gram negatif basillerin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 2005; 19(1): 75-80.
 12. Ateş F, Çiftçi N, Tuncer N, Türk Dağı H. Kan kültürlerinden soyutlanan nonfermentatif bakterilerin dağılımlarının ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018; 48(1): 66-71.
 13. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. ANKEM Derg 2010; 24(4): 215-219.
 14. Tunçoğlu E, Yenişchirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2009; 23(2): 54-58.
 15. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2004; 18(3): 145-148.
 16. Hu Y, Liu L, Zhang X, Feng Y and Zong Z (2017) In Vitro Activity of Neomycin, Streptomycin, Paromomycin and Apramycin against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Clinical Strains. Front. Microbiol 8: 2275.
 17. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, Woodford N. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 48-53.