

Gram-Negatif Bakterilerde Aminoglikozid Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları: Son Gelişmeler ve Türkiye Sonuçları

Ufuk ÖVER⁴, Deniz GÜR¹, Serhat ÜNAL¹, George H. MILLER¹⁶

Aminoglikozid Direnci Çalışma Grubu

1. D. GÜR, S. KOCAGÖZ, S. ÜNAL, Hacettepe Üniversitesi (Koordinatör Merkez), ANKARA 2. N. ACAR, E. KARA-KOÇ, Ankara Hastanesi, ANKARA 3. K. TÖRECİ, B. ÖNGEN, A. KAYGUSUZ, İstanbul Üniversitesi, İSTANBUL 4. U. ÖVER, G. SÖYLETİR, Marmara Üniversitesi, İSTANBUL 5. G. GÖRAL, Uludağ Üniversitesi, BURSA 6. E. ARIKAN, Dicle Üniversitesi, DİYARBAKIR 7. V. DÜNDAR, M. OTKUN, Trakya Üniversitesi, EDİRNE 8. Y. AKGÜN, G. DURMAZ, Osmangazi Üniversitesi, ESKİŞEHİR 9. O. ÖZGENÇ, A. URBARLI, İzmir SSK Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR 10. B. SÜMERKAN, Erciyes Üniversitesi, KAYSERİ 11. B. BAYSAL, A. SÜTÇÜ, Selçuk Üniversitesi, KONYA 12. B. DURMAZ, İnönü Üniversitesi, MALATYA 13. H. LEBLEBİCİOĞLU, İ. ŞENCAN, 19 Mayıs Üniversitesi, SAMSUN 14. İ. KÖKSAL, Karadeniz Teknik Üniversitesi, TRABZON 15. M. BERKTAŞ, 100. Yıl Üniversitesi, VAN 16. G. H. MILLER, R. S. HARE, L. NAPLES, F. J. SABATELLI, K. J. SHAW, Schering-Plough Research Institute (Coordination Centre-USA), NEW JERSEY.

ÖZET

Gram-negatif bakterilerde, aminoglikozid antibiyotiklere karşı görülen direnç mekanizmaları (Ag DM), coğrafik bölgeye göre, hatta ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Türkiye'nin değişik coğrafik bölgelerindeki 15 merkezde izole edilen ve klinik kullanımdaki aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin)'den en az birine dirençli (Ag D) gram-negatif bakteriler, fenotipik ve genotipik olarak analiz edilerek, içerdikleri Ag DM'ler belirlenmiştir. Fenotip; izolatların, 12 aminoglikozide karşı gösterdikleri göreceli direnç profilleri temel alınarak, genotip ise bakteri DNA'larının, 22 aminoglikozid direnç geni probuyla hibridizasyonu yapılarak belirlenmiştir. Toplam 585 Ag D izolatta, gentamisin (G), tobramisin (T), netilmisin (N) ve amikasin (A) direnci sırasıyla %91.5, %93.2, %62.1, %48.2 olarak bulunmuştur. Henüz ülkemizde klinik kullanımda olmayan izepamisin (I) ise en etkili aminoglikozid olarak saptanmış olmakla birlikte, diğer ülkelere kıyasla, bu yeni aminoglikozide karşı direnç oranının da azımsanmayacak ölçüde (%29.2) olduğu saptanmıştır. Türkiye'de daha önceki çalışmalarda belirlenen Ag DM'lerin [AAC(3)-II (GTN), AAC(6')-I (TNA), ANT(2'')-I (GT)] varlığını halen koruduğu belirlenmiştir. Bu eski mekanizmalara ek olarak iki yeni Ag DM'si daha, ülkemiz izolatlarında bulunmuş olup, bunlardan T, N, A, I direncine yol açan AAC(6')-III, Enterobacteriaceae'de %11.9, *Pseudomonas* spp.'de ise %19.3 oranında bulunmuştur. Diğer yeni Ag DM'si AAC(6')-IV olup, bu enzim G, T, N ve A direncine yol açmaktadır ve Enterobacteriaceae'de %26.9 oranında bulunurken, ilginç olarak *Pseudomonas* spp.'de saptanmamıştır. Tüm izolatlarda, adı geçen direnç mekanizmaları, AAC(6')-IV dışında, çoğunlukla birbirleriyle ya da az görülen diğer Ag DM'lerle kombine biçimde bulunmaktadır. Aminoglikozid direnç mekanizmalarının kombine halde bulunma insidansı, hem Enterobacteriaceae'de, hem de *Pseudomonas* spp.'de yüksek olup, sırasıyla %48 ve %58.7 olarak belirlenmiştir. İzolatların klinik kullanımdaki aminoglikozid-

lere karşı gösterdiği yüksek direnç, kombine direnç mekanizmalarının insidansındaki bu yükseklik ile paralellik göstermektedir. Enzimatik Ag DM'ler *Pseudomonas* spp.'de de yüksek oranlarda [AAC(3)-I (%16.6), AAC(6')-II (%29.3), AAC(6')-III (%19.3), ANT(2'')-I (%40)] olmakla birlikte, bu bakterilerdeki yüksek aminoglikozid direncinden, esas olarak permeabilite direnci sorumlu gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aminoglikozid direnç mekanizmaları, Gram-negatif bakteriler

SUMMARY

Aminoglycoside Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria: Recent Developments and the Results of the Turkish Survey

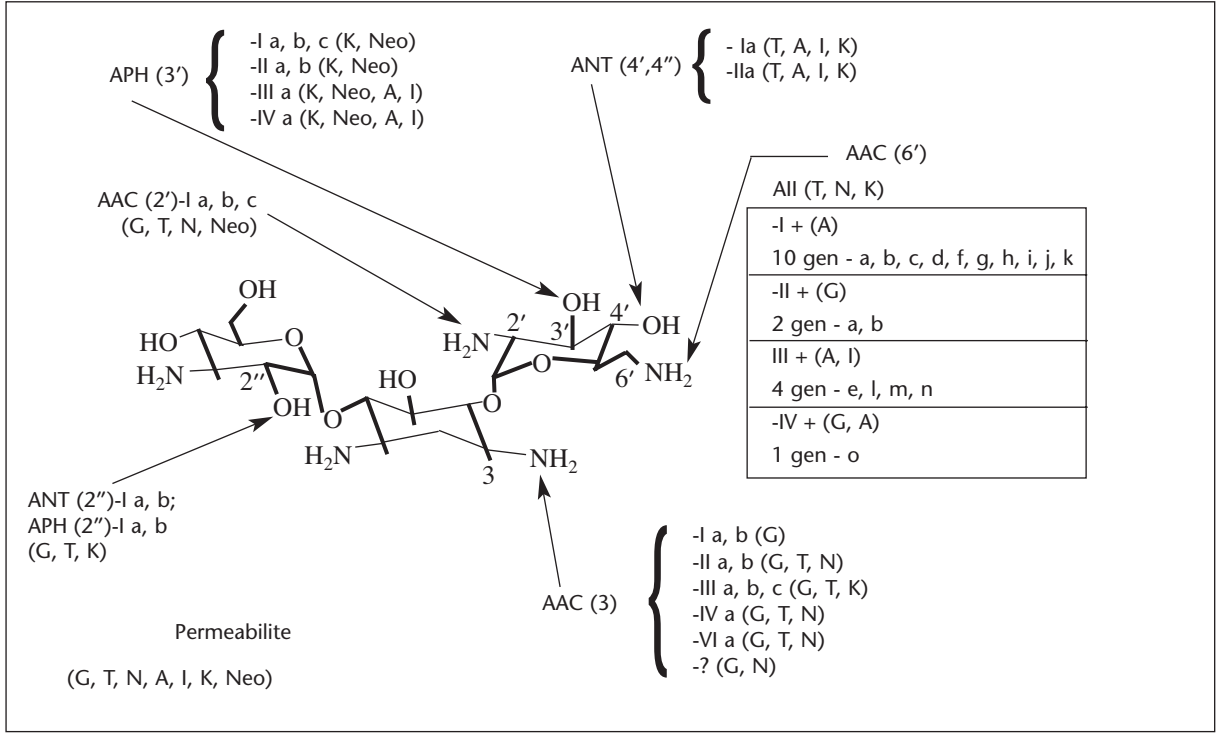
Resistance mechanisms of gram-negative bacteria to aminoglycoside antibiotics differs by region and country. Aminoglycoside resistance mechanisms (Ag RMs) in gram-negative isolates resistant to either one of gentamicin (G), tobramycin (T), netilmicin (N) and amikacin (A) collected in different regions of Turkey were determined by both phenotyping and genotyping methods. Phenotyping was performed on the basis of relative resistance profiles of the isolates to 12 aminoglycoside antibiotics. Genotypically, Ag RMs of the isolates were determined by using hybridization assay including 22 common aminoglycoside resistance gene probes. Among 585 aminoglycoside-resistant gram-negative bacteria, resistance rates were highest for gentamicin (91.5%) followed by tobramycin (93.2%), netilmicin (62.1%), and amikacin (48.2%). Although isepamicin (I) was the most active aminoglycoside in-vitro against gram-negative bacteria, resistance rate (29.2%) for this drug was higher than in most of the other countries surveyed in earlier studies. The most common Ag RMs [AAC(3)-II (GTN), AAC(6')-I (TNA), ANT(2'')-I (GT)] in earlier studies, were also present in this study. In addition to those mechanisms, two new mechanisms were observed. AAC(6')-III (TNAI), occurred in both Enterobacteriaceae (11.9%) and *Pseudomonas* spp.(19.3%). Despite the high incidence of the other new mechanism, AAC(6')-IV (GTNA) in Enterobacteriaceae (26.9%), it was not determined in *Pseudomonas* spp. All these mechanisms were mostly found in combination with each other or with less occurring resistance mechanisms except for AAC(6')-IV which mostly occurred alone. The incidence of combinations of the most common resistance mechanisms were high in both Enterobacteriaceae (48%) and *Pseudomonas* spp. (58.7%). High incidence of combinations reflects the high resistance rates to clinically useful aminoglycosides (G, T, N, A, I) in gram-negative bacteria. Although enzymatic resistance mechanisms [AAC(3)-I (16.6%), AAC(6')-II (29.3%), AAC(6')-III (19.3%), ANT(2'')-I (40%)] were frequent in *Pseudomonas* spp., permeability resistance seems to be responsible for resistance to a wide range of clinically available aminoglycosides in this organism.

Key Words: Aminoglycoside resistance mechanisms, Gram-negative bacteria

Aminoglikozid antibiyotikler (Ag)'e karşı bakterilerde görülen direnç, genel olarak aminoglikozid molekülünü asetilleyen, adenilleyen ve fosforilleyen enzimler aracılığı ile olmaktadır. Aminoglikozidleri asetilleyen enzimler aminoglikozid asetilasyon (AAC); adenilleyen enzimler aminoglikozid adenilasyon (ANT); fosforile eden enzimler ise aminoglikozid fosforilasyon (APH) enzimleri olarak isimlendirilmektedir^[1,2]. Permeabilite direnci olarak bilinen ve antibiyotik molekülünün hücre içine girişinin engellenmesi yoluyla ortaya çıkan direnç ise özellikle *Pseudomonas* grubu bakterilerin tüm antibiyotiklere karşı gösterdiği dirençte rol oynamaktadır. Enzimatik direnç, aminoglikozid molekülünün özgül bölgeleri üzerinde etkili olurken; permeabilite direnci özgül olmayıp, tüm aminoglikozidlere karşı direncin ortaya çıkmasına neden olmaktadır^[3-5]. Modifikas-

yon enzimlerinin, aminoglikozid molekülü üzerindeki özgül etki bölgeleri, hangi aminoglikozidlere karşı dirence yol açtıkları ve bu enzimleri kodlayan genler Şekil 1'de gösterilmektedir.

Türkiye'de aminoglikozid direnç mekanizmaları (Ag DM)'nin prevalansına yönelik yapılan ilk çalışmalar, gram-negatif bakterilerde aminoglikozidlere karşı direncin düşük oranlarda olduğunu ve dirençten çoğunlukla tek direnç mekanizmasının sorumlu olduğunu ortaya koymuştur^[6,7]. Akalın ve arkadaşlarının 1985'de yaptıkları çalışmada en yaygın Ag DM'ler, gentamisin (G) ve tobramisin (T) direncine yol açan ANT(2'')-I ve AAC(3)-I ile gentamisin, tobramisin ve netilmisin (N) direncine yol açan AAC(3)-II'dir^[7]. Buna karşın T, N ve amikasin (A) direncine yol açan ve sonraki çalışmalarda yaygın olarak saptanan AAC(6')-I, izolatların sadece %4'ünde saptan-



Şekil 1. Gram-negatif bakterilerde bulunan aminoglikozid modifikasyon enzimlerinin, aminoglikozid molekülü üzerindeki, asetilasyon (AAC), adenilasyon (ANT), fosforilasyon (APH) bölgeleri ve bu enzimlerin fenotipte dirence yol açtıkları klinik kullanımdaki aminoglikozidler

miştir^[7]. Aynı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ANT(2'')-I, Avrupa'da AAC(3)-II ve Japonya'da ise AAC(6')-I en sık rastlanan direnç mekanizmaları olmuş ve Türkiye'deki gibi bu mekanizmalar çoğunlukla tek olarak bulunmuştur^[8,9]. Kombinasyon direnç mekanizmalarının giderek yaygınlaştığı 1980'lerin sonuna doğru ABD ve Avrupa'da en çok görülen ve GTNA direncine yol açan "AAC(3)-II + AAC(6')-I" kombinasyonuna, yeni kombinasyonların eklendiği görülmüştür. 1988-1993 yılları arasında yapılan geniş çaplı çalışmalar, özellikle Güney Amerika, Yunanistan ve Türkiye'de kombine direnç mekanizmalarının insidansındaki önemli artışlara dikkat çekmiş, bu karmaşıklığın Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde daha sınırlı olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, *Pseudomonas* spp.'de permeabilite direncine ilaveten, özgül direnç mekanizmalarının kombinasyonlarındaki artış da dikkat çekmiştir^[10,11].

Türkiye'nin değişik coğrafik bölgelerinden 15 merkezin katıldığı bu çalışmada, ülkemizde 1990'ların sonuna doğru gram-negatif bakterilerde en sık bulunan Ag DM'leri, bunların birarada bulunma sıklığını, zamanla nasıl değişim gösterdiğini ve klinik kullanımdaki diğer aminoglikozidlerle birlikte, dünyada yeni piyasaya girmiş olan izepamisin'in gram-negatif bakteriler üzerindeki etkinliğini belirlemek amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bakteriler

Türkiye'nin değişik coğrafik bölgelerinden 15 merkezin katıldığı bu çalışmaya, sadece infeksiyon etkeni olan, her biri ayrı hastadan izole edilmiş ve klinik kullanımdaki aminoglikozidler (G, T, N, A)'den en az birine dirençli (Ag D) gram-negatif bakteriler alınmıştır.

İzolatların Ag DM'lerinin Fenotipik Olarak Belirlenmesi

Fenotipleme için her merkezdeki ilgili araştırmacı, standart disk difüzyon yöntemiyle, izolatların, "Schering-Plough Research Institute (SPRI)" tarafından gönderilen 12 Ag'ye (apramisin, fortimisin, 6'-netilmisin, 2'-netilmisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, izepamisin, netilmisin, 5-episisomisin, kanamisin, neomisin) karşı göreceli direnç profillerini belirlemiştir. Her izolatın sahip olduğu fenotipik direnç paterni, SPRI tarafından sağlanan kılavuza göre yorumlanarak, o izolat için olası Ag DM kaydedilmiştir^[12].

İzolatların Ag DM'lerinin Genotipik Olarak Belirlenmesi

Genotipik inceleme için, bakteri izolatlarının DNA ekstraksiyonunu taşıyan filtre kağıtları her

merkez tarafından hazırlanıp, hibridizasyon için SPRI'ya gönderilmiştir.

a. Filtre Kağıtlarının Hazırlanışı: Aminoglikozidlere karşı dirençten sorumlu enzimleri kodlayan genlere yönelik hazırlanmış olan 22 gen probuyla hibridizasyon yapmak üzere, bakterilerin 48 saatlik Mueller-Hinton Buyyon kültüründen 10'ar µL, enstitü tarafından sağlanan filtre kağıtlarının ilgili bölümlerine konmuştur. Filtre kağıtları, oda sıcaklığında kurutulduktan sonra 1 N NaOH ve ardından 1M Tris pH 7.0 ile 5'er dakika süreyle doyurulmuştur. Son aşamada 500 mL 1 M Tris pH 7.0 içinde 3 dakika tutulan filtre kağıtları, oda sıcaklığında kurutulduktan sonra, hibridizasyon için SPRI'ya gönderilmiştir.

b. Dot-Blot Hibridizasyonu: Bakteri DNA'larını taşıyan filtre kağıtları, 20x ile muamele edilip, hibridizasyon şişelerine konmuş ve prehibridizasyon sıvısı (%50 formamid + 1 M NaCl + %10 dekstran + 100 µ/mL Salmon sperm DNA'sı + %1 sodyum dodesil sülfat) ilave edilerek 4 saat 42°C'de inkübe edilmiştir. Daha sonra prehibridizasyon sıvısının fazlası dökülüp, filtre kağıtlarının bulunduğu hibridizasyon şişesine, içinde 5 mL 1 x 10⁶ dpm/mL "nick translated probe" içeren prehibridizasyon sıvısı konup 42°C'de 1 gece inkübe edilmiştir. Sonra filtre kağıtları 4 kez SSC-SDS (saline sodium citrate buffer ve sodium dodecyl sulfate)'yle yıkanıp kurutulduktan sonra X-ray'e maruz bırakılmıştır^[12].

Fenotipik ve genotipik analiz sonuçlarının korelasyonu temel alınarak bakteri izolatlarının sahip olduğu Ag DM'ler SPRI'da belirlenmiştir. İki test arasında uyumsuzluk gösteren izolatlar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Gram-negatif bakterilere ait sonuçlar sahip oldukları direnç mekanizmalarının benzerliği ve o grup içindeki prevalansı dikkate alınarak 3 grupta irdelenmiştir:

1. *Klebsiella* spp.-*Enterobacter* spp. (K.E.),
2. *Escherichia coli*,
3. *Pseudomonas* spp.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Aminoglikozidlere direnç mekanizmalarının tayini için 221 *Klebsiella* spp., 121 *Enterobacter* spp., 93 *Escherichia coli* ve 150 *Pseudomonas* spp.'den oluşan toplam 585 gram-negatif bakteri izolatu değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmaya alınan bakterilerin cinslere ve merkezlere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Ag D Gram-Negatif Bakterilerde Klinik Kullanımdaki Aminoglikozidlere Direnç Oranları

Ülkemizde klinik kullanımdaki aminoglikozidlerden en az birine dirençli gram-negatif bakteriler (n=

Tablo 1. Bakterilerin cinslere ve merkezlere göre dağılımı

Merkez no	Mikroorganizma				
	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	Toplam
1	10	15	5	11	41
2	12	23	11	0	46
3	19	2	8	3	32
4	16	4	10	8	38
5	15	1	4	18	38
6	1	6	11	14	32
7	8	10	0	21	39
8	19	11	7	8	45
9	11	2	5	21	39
10	20	12	3	9	44
11	11	6	10	16	43
12	2	17	2	9	30
13	23	3	9	3	38
14	25	1	4	2	32
15	29	8	4	7	48
Toplam	221	121	93	150	585

Tablo 2. Ag D'li gram-negatif bakterilerde Ag direnç oranları

Mikroorganizma	İzolot sayısı	Direnç oranları %				
		Gentamisin	Tobramisin	Netilmisin	Amikasin	İzepamisin
• <i>Klebsiella</i> spp.	221	89.5	98.1	77.3	66.3	12.7
• <i>Enterobacter</i> spp.	121	87.6	96.6	52.8	33.8	19.8
• <i>E. coli</i>	93	90.3	93.5	47.3	34.4	22.5
• <i>Pseudomonas</i> spp.	150	98.6	84.6	71.3	58.6	62
• Toplam	585	91.5	93.2	62.1	48.2	29.2

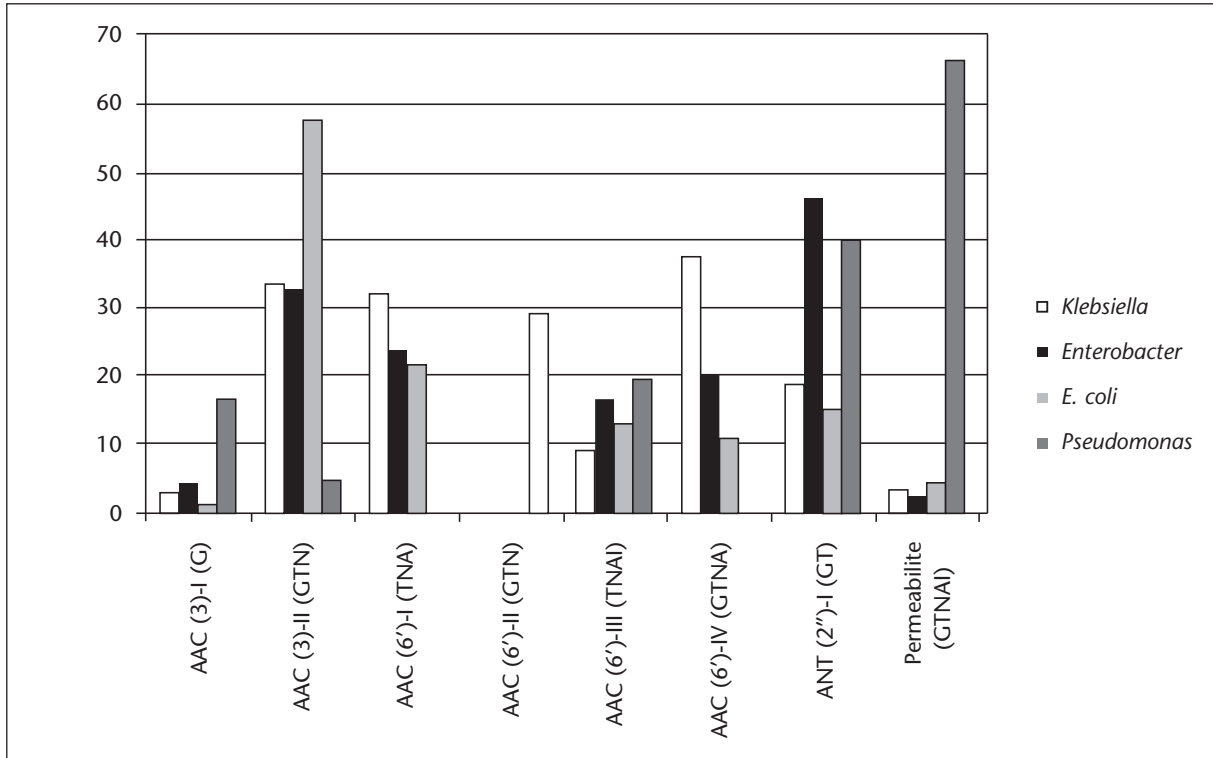
585) arasında G, T, N direncinin çok yüksek olduğu, A direncinin de önceki çalışmalara göre arttığı belirlenmiştir^[8,10,13]. Diğer yandan henüz klinik kullanımında olmamasına karşın izepamisin (İ)'e karşı direncin de özellikle *Pseudomonas* spp.'de, azımsanmayacak oranlarda olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Önceki çalışmalarla kıyaslandığında, klinik kullanımdaki aminoglikozidlere karşı *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.'de saptanan direnç oranları farklılık göstermektedir. 1985'de yapılan ve G'ye dirençli 300 gram-negatif bakteriyi kapsayan çalışmada, T ve N direnci sırasıyla %78.3 ve %43 olarak bulunurken, bu izolatların hiçbirinde A direnci saptanmamıştır^[7]. 1974 ve 1988 yılları arasında dünyanın çeşitli bölgelerinden (Japonya, ABD, Avrupa) izole edilen gram-negatif bakterileri kapsayan çalışmalarda da, aminoglikozid direnç oranları, Türkiye izolatlarınıninkine benzerlik göstermektedir^[5,8]. Daha sonra 1988-1993 yılları arasında yapılan Türkiye'nin de dahil olduğu ve Güney Amerika, Güney Afrika, Avrupa ülkelerini kapsayan çalışma, N (%71.9) ve A (%43.1) direncinin giderek arttığını ve bunun da adı geçen aminoglikozidlerin klinik kullanımının artışıyla ilişkili olduğunu, İ direncinin düşük düzeyde (%9.9) olduğunu göstermiştir^[10,11]. Bizim çalışmamızın sonuçları ise, İ direncinin azımsanmayacak ölçüde (%29.9) arttığını göstermektedir. Merkezlerden edinilen bilgiler, klinikte en sık kullanılan aminoglikozidin A olduğunu ve bunu G, T ve N'nin izlediğini göstermektedir. Bu kullanım şekli, izolatlardaki yüksek A direnciyle paralellik göstermekle birlikte, çalışmanın yapıldığı dönemde henüz piyasada bulunmayan İ'ye karşı direnci pek açıklar gözükmemektedir.

Pseudomonas spp.'de, önceki çalışmalarda olduğu gibi klinik kullanımdaki Ag (G, T, N, A)'ye karşı görülen yüksek dirence ek olarak, İ direncinin de oldukça yüksek (%62) olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Permeabilite direncinin yaygınlığı, bu bakterilerde aminoglikozid kullanımı ile direnç oranları arasında doğrudan bir ilişkinin kurulmasını engellemektedir^[8].

Ag D Gram-Negatif Bakterilerde En Sık Görülen Aminoglikozid Direnç Mekanizmaları

Tüm izolatlarda 15 farklı Ag DM saptanmasına karşın, bunların 8'i izolatların büyük çoğunluğunda (%97.2) yaygın olarak bulunmaktadır. En sık görülen Ag DM'ler AAC(3)-I (G), AAC(3)-II (GTN), AAC(6')-I (TNA), AAC(6')-II (GTN), AAC(6')-III (TNAI), AAC(6')-IV (GTNA), ANT(2'')-I (GT) ve permeabilite direncidir (Şekil 2). Kanamisin ve neomisin direncinden sorumlu olan APH(3')-I de izolatların %16'sında saptanmış olmakla birlikte, bu mekanizma yaygın klinik kullanımdaki aminoglikozidler (G, T, N, A, İ)'e dirence yol açmaması nedeniyle şekilde gösterilmemiştir (Şekil 1). Bu çalışma, önceki çalışmalarda saptanan Ag DM'lere ek olarak, iki yeni mekanizmanın daha [AAC(6')-III (TNAI), AAC(6')-IV (GTNA)] Türkiye izolatlarında yaygın olarak bulunduğunu göstermektedir. Bunlardan AAC(6')-III'ün fenotipik direnç profili (TNAI), izepamisin dışında AAC(6')-I (TNA) ile aynı olup, 585 gram-negatif izolatın %13.8'inde saptanmıştır. Bu direnç mekanizmasını kodlayan aac(6')-IL geni, ilk kez Bunny ve arkadaşları tarafından, Venezuela'dan bir izolatta bulunmuştur^[14]. Bu gen aynı zamanda Belçika izolatlarında da saptanmış olup, Fransa'da oldukça az oranda bulunmaktadır^[15]. Bu direnç mekanizmasının Türkiye izolatlarında yüksek oranda bulunması, A'nın klinikte yaygın kullanımı ile ilişkilendirilebilir. İlginç olarak AAC(6')-III, 1 ve 4 nolu merkezlere ait izolatların hiçbirinde saptanmazken, 6 nolu merkezde *Pseudomonas* spp. izolatlarının %42.9'unda, 11 nolu merkezde ise *K.E.* grubu bakterilerin %64.7'sinde belirlenmiştir. İkinci yeni direnç mekanizması, AAC(6')-IV (GTNA) ise Enterobacteriaceae üyelerinde %26.9 gibi yüksek bir oranda saptanırken, *Pseudomonas* spp.'de bu yeni direnç mekanizmasına rastlanmamıştır (Şekil 2). İlginç olarak, AAC(6')-IV'e sahip izolatların büyük bir kısmında başka bir direnç mekanizması belirlenmemiş ve bu mekanizmanın saptandığı 117 izolattan sadece



Şekil 2. Gram-negatif bakterilerde en sık görülen Ag DM'ler

9'unda, ek bir direnç mekanizması gözlenmiştir (Tablo 3 ve Tablo 4). AAC(6')-IV'e eşlik eden direnç mekanizması, 8 izolatta APH (3')-I'dir ve bilindiği gibi bu enzim, klinik kullanımdaki Ag (G, T, N, A, I)'ye dirence yol açmamaktadır (Şekil 1). Bir merkez (6 nolu) dışında, tüm merkezlere ait izolatlarda belirlenen AAC(6')-IV, özellikle 4, 5, 12, 13, 14 nolu merkezlere ait *K.E.* ve *E. coli* izolatlarının yaklaşık yarısında gösterilmiştir. AAC(6')-IV, yeni klonlanan aac(6')-lo geni tarafından kodlanmakta olup, fenotipte "ANT(2'')-I (GT) + AAC(6')-I (TNA)" kombinasyonu gibi G, T, N, A direncine yol açmaktadır. Bu direnç mekanizması, yapısal olarak AAC(6')-I'den, iki aminoasitte gösterdiği farklılıkla ayrılmaktadır. Belçika ve Fransa'da çeşitli hastanelerde saptanmış olmakla birlikte, bu ülkelerde, Türkiye'deki kadar yaygın değildir^[15].

En sık saptanan Ag DM'lerin prevalansı, bakteri cinslerine göre farklılık göstermektedir. Şekil 2'de açıkça görüleceği gibi, AAC(3)-I (G), AAC(6')-II (GTN) ve permeabilite direnci, *Pseudomonas* spp.'de en sık rastlanan direnç mekanizmaları iken, diğerlerinde çok düşük oranlarda bulunmuş ya da hiç bulunmamıştır. Diğer yandan, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *E. coli*'de yaygın olarak görülen direnç mekanizmaları [AAC(3)-II (GTN), AAC(6')-I (TNA), AAC(6')-IV (GTNA)], *Pseudomonas* spp.'de

saptanmamış ya da çok düşük oranlarda saptanmıştır (Şekil 2). Yaygın olan diğer iki direnç mekanizması AAC(6')-III (TNAI) ve ANT(2'')-I (GT)'nin insidansı tüm bakteri gruplarında benzer olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 2).

***Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.'de En Sık Görülen Aminoglikozid Direnç Mekanizmaları**

Toplam 342 Ag D'de *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatında 14 farklı Ag DM belirlenmiş olmakla birlikte, bunlardan 5'i [ANT(2'')-I (GT), AAC(3)-II (GTN), AAC(6')-I (TNA), AAC(6')-IV (GTNA), AAC(6')-III (TNAI)] ve bunların birbirleriyle ve az görülen diğer direnç mekanizmalarıyla yaptığı kombinasyonlar, izolatların %96.5'inde saptanmıştır (Tablo 3). Bu beş direnç mekanizmasının prevalansı, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.'de farklılık göstermektedir (Şekil 2). *Klebsiella* spp.'de görülen en yaygın Ag DM'ler, AAC(6')-IV (%37.5), AAC(3)-II (%33.4), AAC(6')-I (%32.1), ANT(2'')-I (%18.5) ve AAC(6')-III (%9)'dür. *Enterobacter* spp.'de ise ANT(2'')-I %46.2 oran ile ilk sırada yer alırken, bunu AAC(3)-II (%33), AAC(6')-I (%23.9), AAC(6')-IV (%19.8) ve AAC(6')-III (%16.5) izlemektedir. Bu çalışma AAC(3)-II, AAC(6')-I ve ANT(2'')-I gibi daha önceki çalışmalarda da bulunmuş olan Ag DM'lerin

Tablo 3. *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.'de en sık görülen tek ve kombine Ag DM'lerin prevalansı*

Tek veya kombine				
Ag DM'ler	Fenotip	<i>Klebsiella</i> n= 221	<i>Enterobacter</i> n= 121	Toplam
• AAC(3)-II (A2)	GTN	9 (4)	12 (9.9)	21 (6.1)
• AAC(6')-I (B1)	TNA	5 (2.3)	3 (2.5)	8 (2.3)
• AAC(6')-III (B3)	TNAI	4 (1.8)	8 (6.6)	12 (3.5)
• AAC(6')-IV (B4)	GTNA	78 (35.3)	20 (16.5)	98 (28.7)
• ANT(2'')-I (C1)	GT	14 (6.3)	16 (13.2)	30 (8.8)
• A2 + B1	GTNA	30 (13.5)	2 (1.7)	32 (9.4)
• A2 + B1 + B3	GTNAI	3 (1.4)	0 (0)	3 (0.9)
• A2 + B1 + C1	GTNA	4 (1.8)	3 (2.5)	7 (2)
• A2 + B1 + B3 + C1	GTNAI	0 (0)	2 (1.7)	2 (0.6)
• A2 + B3 + C1	GTNAI	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.3)
• A2 + B3	GTNAI	12 (5.4)	2 (1.7)	14 (4.1)
• A2 + C1	GTN	3 (1.4)	11 (9)	14 (4.1)
• A2 + X ^a	GTN + ?	13 (5.9)	7 (5.8)	20 (5.8)
• B1 + B3	TNAI	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.3)
• B1 + B3 + C1	GTNAI	1 (0.5)	2 (1.7)	3 (0.9)
• B1 + C1	GTNA	15 (6.8)	14 (11.6)	29 (8.5)
• B1 + X ^b	TNA + ?	13 (5.9)	2 (1.7)	15 (4.4)
• B3 + B4	GTNAI	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.3)
• B4 + X ^c	GTNA + ?	5 (2.3)	3 (2.5)	8 (2.3)
• B3 + C1	GTNAI	0 (0)	3 (2.5)	3 (0.9)
• C1 + X ^d	GT + ?	4 (1.8)	4 (3.3)	8 (2.3)
• Toplam		213 (96.4)	117 (96.7)	330 (96.5)
* Sayı (%)				
^a Az görülen Ag DM'ler. <i>Klebsiella</i> spp.: 11 izolatta APH(3')-I ile, 1 izolatta APH(3')-VI ile ve 1 izolatta bilinmeyen bir mekanizma ile; <i>Enterobacter</i> spp.: 5 izolatta APH(3')-I ile, 2 izolatta AAC(3)-I ile				
^b Az görülen Ag DM'ler. <i>Klebsiella</i> spp.: 8 izolatta APH(3')-I ile, 1 izolatta AAC(3)-I ile, 1 izolatta permeabilite ile, 3 izolatta bilinmeyen mekanizma ile; <i>Enterobacter</i> spp.: 2 izolatta AAC(3)-IV ile				
^c Az görülen Ag DM'ler. <i>Klebsiella</i> spp.: 5 izolatta APH(3')-I ile; <i>Enterobacter</i> spp.: 3 izolatta APH(3')-ile				
^d Az görülen Ag DM'ler. <i>Klebsiella</i> spp.: 4 izolatta APH(3')-I ile; <i>Enterobacter</i> spp.: 3 izolatta APH(3')-I ile, 1 izolatta APH(3')-VI ile				

insidansında değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, 1988-1993 yılları arasında yapılan çalışmada Yunanistan ve Türkiye'de, G, T ve N'yi modifiye eden AAC(3)-II, izolatların %7.2'sinde saptanırken, bu çalışmada %33.3'ünde bulunmuştur^[8,10]. Diğer yandan önceki çalışmada %59.5 oranında saptanan AAC(3)-I, çalışmamızda izolatların sadece %3.5'inde saptanmıştır. Yine önceki çalışmanın en sık saptanan Ag DM'si, AAC(6')-I (%82.6) olup, bu çalışmadaki izolatların %29.2'sinde gösterilmiştir^[8]. G, T, N, A ve I direncine yol açan iki yeni direnç mekanizması [AAC(6')-IV, AAC(6')-III], önceki çalışmada A direncinin esas sorumlusu olarak görülen AAC(6')-I'in yerini almış gibi gözükmektedir.

Klebsiella spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarının yaklaşık yarısı (sırasıyla, %51.5 ve %50.9) tek Ag DM'ye sahiptir ve en sık saptanan 5 mekanizma, *Klebsiella* spp.'nin %49.7'sinde, *Enterobacter* spp.'nin ise %48.7'sinde tek olarak bulunmuştur. AAC(6')-IV en sık bulunan tek direnç mekanizması (%28.7) olup, 9 izolat dışında diğer direnç mekanizmalarıyla kombinasyon yapmamıştır (Tablo 3). Bu Ag DM tek başına bir izolatın, I dışındaki diğer tüm klinik kullanımdaki aminoglikozidlere dirençli olması için yeterli gözükmektedir. ANT(2'')-I ve AAC(3)-II, *Enterobacter* spp.'de, *Klebsiella* spp.'ye göre daha yüksek oranda tek olarak bulunmaktadır (Tablo 3). AAC(6')-I ve AAC(6')-III'ün ise tek olarak bulunma

Tablo 4. *Escherichia coli*'de sık görülen tek ve kombine Ag DM'lerin prevalansı*

Tek veya kombine Ag DM'ler	Fenotip	<i>E. coli</i> n= 93
• AAC(3)-II (A2)	GTN	30 (32.2)
• AAC(6')-I (B1)	TNA	3 (3.2)
• AAC(6')-III (B3)	TNAI	1 (1.1)
• AAC(6')-IV (B4)	GTNA	10 (10.7)
• ANT(2'')-I (C1)	GT	3 (3.2)
• Permeabilite direnci	GTNAI	4 (4.3)
• A2 + B1	GTNA	4 (4.3)
• A2 + B1 + B3	GTNAI	2 (2.2)
• A2 + B1 + B3 + C1	GTNAI	1 (1.1)
• A2 + B1 + C1	GTNA	1 (1.1)
• A2 + B3	GTNAI	6 (6.5)
• A2 + X ^a	GTN + ?	10 (10.7)
• B1 + B3	TNAI	1 (1.1)
• B1 + C1	GTNA	7 (7.5)
• B1 + X ^b	TNA + ?	1 (1.1)
• B3 + X ^c	TNAI + ?	1 (1.1)
• C1 + X ^d	GT + ?	4 (4.3)
• Toplam		89 (95.6)

* Sayı (%)

^a Az görülen Ag DM'ler: 9 izolatta APH(3')-I ile, 1 izolatta APH(3')-II ile

^b Az görülen Ag DM'ler: 1 izolatta APH(3')-I ile

^c Az görülen Ag DM'ler: 1 izolatta APH(3')-I ile

^d Az görülen Ag DM'ler: 2 izolatta APH(3')-I ile, 1 izolatta AAC(3)-III ile ve 1 izolatta AAC(3)-III, APH(3')-I ve APH(3')-VI ile

insidansı çok düşük olup, çoğunlukla diğer direnç mekanizmaları ile birarada bulunmaktadır (Tablo 3).

Aminoglikozid direnç mekanizmalarının kombine biçimde bulunma insidansı çok yüksek olup; *Klebsiella* spp.'nin %48.4'ünde, *Enterobacter* spp.'nin ise %49.5'inde birden fazla direnç mekanizması birarada bulunmaktadır. İki, üç ve dört Ag DM'nin birarada bulunma oranı *Klebsiella* spp.'de sırasıyla %35.7, %11.7 ve %0.9, *Enterobacter* spp.'de %32.2, %14.8 ve %2.5'dir.

Klebsiella spp. ve *Enterobacter* spp.'de direnç mekanizmalarının 44 farklı kombinasyon yaptığı saptanmıştır. İzolatların %47'sinde en sık rastlanan Ag DM'lerden [AAC(3)-II, AAC(6')-I, AAC(6')-III, AAC(6')-IV, ANT(2'')-I] en az birisi, %32.2'sinde ise en az ikisi mevcuttur (Tablo 3). Gentamisin modifiye eden enzim, AAC(3)-II ile A'yı modifiye eden enzim, AAC(6')-I, izolatların %12.9'unda birarada bulunmaktadır (Tablo 3). Bu kombinasyon, [AAC(3)-II + AAC(6')-I], İ dışında klinikte kullanılan tüm ami-

noglikozidlere (G, T, N, A) karşı dirence yol açmaktadır. [AAC(3)-II + AAC(6')-I] kombinasyonu, Fransa, Belçika, İtalya/Portekiz/İspanya gibi Avrupa ülkelerinde de, Türkiye'ye benzer oranlarda bulunmuştur^[8]. Ancak, AAC(3)-II'nin, diğer bazı Avrupa ülkelerinde de en sık görülen Ag DM'lerden birisi olmasına karşın, AAC(6')-I ile kombinasyon yapma oranı çok düşüktür^[5]. 1988-1993 yılları arasında yapılan çalışmada, Türkiye ve Yunanistan'da AAC(3)-II'nin diğer direnç mekanizmalarıyla kombine biçimde bulunma oranı çok azken (%3.8), diğer bir kombinasyon olan "AAC(3)-I + AAC(6')-I" izolatların %59.5'inde saptanmıştır^[8]. Çalışmamızda AAC(3)-II'nin, diğer bir A modifiye edici enzim olan AAC(6')-III ile izolatların %5.9'unda kombinasyon yaptığı belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, AAC(3)-II'nin, ANT(2'')-I ve diğer az görülen direnç mekanizmalarıyla suşların %12.8'inde kombine biçimde bulunduğu saptanmıştır. Ancak APH(3)-VI ile tek bir izolatta yaptığı kombinasyon dışında, bu kombinasyon

yonların hiçbirisi A direncine yol açmamaktadır (Tablo 3). Diğer sık görülen Ag DM'lerden biri olan ve G'yı modifiye eden ANT(2'')-I, izolatların %13.2'sinde, A'yı modifiye eden AAC(6')-I ve AAC(6')-III ile kombinasyon yapmıştır. Kısaca, en sık görülen G modifiye eden enzimler [AAC(3)-II, ANT(2'')-I] ile en sık görülen A'yı modifiye eden enzimler [AAC(6')-I, AAC(6')-III], izolatların %31.6'sında kombine halde bulunmaktadır.

Sonuç olarak *K.E.* izolatlarında, klinik kullanımdaki aminoglikozidlere karşı saptanan yüksek orandaki direnç, bu tek ve kombine direnç mekanizmalarının sonucudur.

***Escherichia coli*'de En Sık Görülen Aminoglikozid Direnç Mekanizmaları**

Escherichia coli'de 12 farklı Ag DM saptanmış olmakla birlikte, *K.E.*'deki gibi, izolatların büyük bir çoğunluğunda (%91.3), 5 direnç mekanizması bulunmuştur. Bu 5 mekanizma, *K.E.* ile aynı ise de, bunların prevalansı *E. coli*'de farklılık göstermektedir. Diğer yandan bu mekanizmaların birbirleriyle ve diğer az görülen Ag DM'lerle yaptıkları kombinasyonlar, *E. coli*'de daha basit gözükmemektedir (Tablo 4). *Escherichia coli*'de en sık görülen Ag DM olan AAC(3)-II'yi (%58), AAC(6')-I (%21.5), ANT(2'')-I (%15), AAC(6')-III (12.9), AAC(6')-IV (%10.7) izlemektedir (Şekil 2). AAC(3)-II, *K.E.*'den daha yaygın olup, tek direnç mekanizması olarak, izolatların %32.2'sinde bulunmaktadır (Tablo 4). 1985'te Türkiye'de, ANT(2'')-I, *E.coli*'nin en yaygın direnç mekanizması olarak, izolatların %57'sinde belirlenmiştir^[7]. Aynı yıllarda ABD ve Avrupa'da da, Türkiye'dekine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Türkiye'nin de dahil olduğu dünyanın çeşitli bölgelerini kapsayan sonraki çalışmalar, *E. coli*'de, Ag DM'lerin doğasının değiştiğini, AAC(3)-II ve AAC(6')-I'in insidansının giderek arttığını göstermiştir^[11,13]. Benzer olarak çalışmamızda da, AAC(3)-II, tek başına en sık rastlanan Ag DM olup, bunu izleyen AAC(6')-I, daha çok AAC(3)-II ve diğer sık görülen Ag DM'lerle [ANT(2'')-I ve AAC(6')-III] kombine halde saptanmıştır (Tablo 4). *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.'de saptanan iki yeni direnç mekanizması, *E. coli*'de de belirlenmiş olup, bunlardan AAC(6')-IV, hiçbir izolatla diğer bir direnç mekanizmasıyla birarada bulunmamıştır. AAC(6')-IV'ün aksine, diğer yeni direnç mekanizması AAC(6')-III, daha çok AAC(3)-II ve AAC(6')-I ile olmak üzere başka direnç mekanizmalarıyla kombine halde bulunmuştur (Tablo 4). Her ne kadar *E. coli*'de Ag DM'ler *K.E.*'deki kadar karmaşık değilse de; çalışmamızın sonuçları,

geçmiş yıllara kıyasla *E. coli*'de de Ag DM'lerin daha karmaşık hale geldiğini göstermektedir. Permeabilite direnci %4 gibi düşük bir oranda saptanmasına karşın, *K.E.*'den daha yüksektir (Tablo 4). *E. coli*'deki, *K.E.*'ye göre daha yüksek olan I direnci, permeabilite direncinin ve diğer izepamisini modifiye eden enzimlerin [AAC(6')-III ve APH(3')-VI] göreceli yüksekliğinin (%18.2) bir sonucu olabilir (Tablo 4). Çalışmamızın ilginç bir sonucu, Belçika, Fransa, İngiltere, Almanya gibi ülkelerde hayvancılık sektöründe kullanılan apramisine karşı direnç yol açan AAC(3)-IV'ün, Türkiye'de, önceki çalışmalara kıyasla artan insidansla saptanmış olmasıdır (%5.4)^[11]. Bu direnç mekanizması, sadece 8, 9 ve 11 nolu merkezlere ait *E. coli* izolatlarında saptanmıştır. 1988-1993 yılları arasında yapılan çalışmada adı geçen Avrupa ülkelerinde %10.9 oranında saptanan bu direnç mekanizması, aynı çalışmada, Türkiye/Yunanistan izolatlarının sadece %0.7'sinde bulunmuş ve bu sonucun, hayvancılık sektöründe apramisinin kullanılmamasıyla paralellik gösterdiği vurgulanmıştır. Buna karşın, ülkemizde apramisinin hayvancılık sektöründe kullanılmaması nedeniyle şimdiki çalışmada AAC(3)-IV'ün artan insidansını, apramisin kullanımıyla ilişkilendirmek pek olanaklı gözükmemektedir.

E. coli'de Ag DM'lerin 12 farklı kombinasyonu saptanmış olup, izolatların %45.2'si aynı anda iki veya daha çok direnç mekanizmasına sahiptir. Aminoglikozid direnç mekanizmalarının ikili, üçlü ve dörtlü kombinasyonları sırasıyla izolatların %28, %14 ve %3.2'sinde saptanmış olmakla birlikte, en sık rastlanan 5 direnç mekanizması suşların %23.6'sında birbirleriyle kombinasyon yapmışlardır (Tablo 4). En yaygın görülen direnç mekanizması olan ve G'yı modifiye eden AAC(3)-II, izolatların %15'inde, A'yı modifiye eden enzimlerden [AAC(6')-I veya AAC(6')-III] biriyle beraber bulunmaktadır. Sonuç olarak her ne kadar, *E. coli*'deki Ag DM'ler ve onların kombinasyonları, *K.E.* grubuna göre daha basit görünse de, önceki çalışmalarla kıyaslandığında, bu bakteri grubunda da karmaşıklığın giderek arttığı ve bunun ilerde klinikte sorun oluşturabileceği söylenebilir.

***Pseudomonas* spp.'de En Sık Görülen Aminoglikozid Direnç Mekanizmaları**

Pseudomonas spp.'de 9 farklı Ag DM saptanmıştır. En sık gözlenen, permeabilite direnci olup, bunu sırasıyla ANT(2'')-I (%40), AAC (6')-II (%29.3), AAC(6')-III (%19.3), AAC(3)-I (%16.6) izlemektedir (Şekil 2). İzolatların tümü, bu mekanizmalardan en az birine sahiptir. İlginç olarak, merkezlerin çoğunda yaygın olarak görülen ANT(2'')-I, 6 ve 14 nolu mer-

kezlerdeki *Pseudomonas* spp. izolatlarında saptanmamıştır. Önceki çalışmalarda yaygın olarak görülen Ag DM'lere ek olarak bu çalışmamızda, *Pseudomonas* spp.'de yeni direnç mekanizmalarından biri olan AAC(6')-III bulunmuştur^[4,11,13]. Enterobacteriaceae üyelerinde saptanan diğer yeni Ag DM, AAC(6')IV, *Pseudomonas* spp.'de gözlenmemiştir. Türkiye izolatlarının ilginç bir özelliği, diğer ülkelerde pek rastlanmayan AAC(3)-I'in, %16.6 oranında belirlenmiş olması, buna karşın AAC(3)-II'nin, izolatların sadece %4.7'sinde saptanmış olmasıdır (4). Öte yandan Japonya'da, *Pseudomonas* spp.'de sık görülen

AAC(6')-I, diğer Avrupa ülkeleri gibi Türkiye'de de saptanmamıştır^[8].

İzolatların %41.3'ü tek direnç mekanizmasına sahiptir ve önceki çalışmada olduğu gibi, tek başına en sık rastlanan Ag DM'ler ANT(2'')-I (%21.3) ve permeabilite direncidir (Tablo 5). Her ne kadar tek başına permeabilite direncine sahip izolatların, tek direnç mekanizmasına sahip oldukları ifade edilse de, bu direnç mekanizması özgül olmayıp, klinik kullanımdaki tüm Ag'lere dirence yol açmaktadır. Permeabilite direncinin tek başına görülme sıklığı Japonya, Guatemala, Meksika, Venezuela dışındaki ül-

Tablo 5. *Pseudomonas* spp.'de en sık görülen tek ve kombine Ag DM'ler*

Tek veya kombine Ag DM'ler	Fenotip	<i>Pseudomonas</i> spp. (n= 150)
• AAC(3)-I (A1)	G	1 (0.7)
• AAC(3)-II (A2)	GTN	2 (1.3)
• AAC(6')-II (B2)	GTN	7 (4.7)
• AAC(6')-III (B3)	TNAI	0
• ANT(2'')-I (C1)	GT	32 (21.3)
• Permeabilite direnci (D)	GTNAI	20 (13.3)
• A1 + A2 + B3	GTNAI	1 (0.7)
• A1 + B2 + B3 + D	GTNAI	1 (0.7)
• A1 + B2 + D	GTNAI	1 (0.7)
• A1 + B3 + D	GTNAI	7 (4.7)
• A1 + D	GTNAI	13 (8.7)
• A1 + X ^a	G	1 (0.7)
• A2 + B2	GTN	1 (0.7)
• A2 + B2 + B3	GTNAI	1 (0.7)
• A2 + C1	GTN	1 (0.7)
• A2 + X ^b	GTN + ?	1 (0.7)
• B2 + C1	GTN	1 (0.7)
• B2 + B3 + D	GTNAI	12 (8)
• B2 + B3 + C1 + D	GTNAI	1 (0.7)
• B2 + C1 + D	GTNAI	3 (2)
• B2 + D	GTNAI	16 (10.6)
• B3 + C1 + D	GTNAI	2 (1.3)
• B3 + D	GTNAI	4 (2.7)
• C1 + D	GTNAI	19 (12.7)
• C1 + X ^c	GTAI	1 (0.7)
• D + X ^d	GTNAI	1 (0.7)
• Toplam		150

* Sayı (%)

^a Az görülen Ag DM'ler. 1 izolatta APH(3)-I ile

^b Az görülen Ag DM'ler. 1 izolatta bilinmeyen bir mekanizma ile

^c Az görülen Ag DM'ler. 1 izolatta APH(3)-VI ile

^d Az görülen Ag DM'ler. 1 izolatta bilinmeyen bir mekanizma ile

kelerle benzerlik gösterse de, bu mekanizmanın kombinasyonları da içeren toplam insidansı, ülkemizde %66.6'dır. Buna karşın bu oran, Fransa dışındaki bazı Avrupa ülkelerinde %30 civarındadır^[4].

Çalışmamızda *Pseudomonas* spp.'de Ag DM'lerin kombine halde bulunma insidansı çok yüksek bulunmuştur. İzolatların %58.6'sı birden fazla Ag DM'ye sahiptir ve bu izolatlarda Ag DM'lerin 25 farklı kombinasyonu saptanmıştır. İzolatların %32.6'sında iki, %23.3'ünde üç ve %2.6'sında dört Ag DM birarada bulunmuştur. Kombine direnç mekanizmasına sahip izolatların büyük kısmında (%52.7) permeabilite direnci enzimatik direnç mekanizmalarına eşlik etmektedir (Tablo 5). Kombine direnç mekanizmasına sahip izolatların sadece 8'inde, permeabilite direnci olmaksızın, yalnızca enzimatik direnç mekanizmaları saptanmıştır. *Pseudomonas* spp.'de, permeabilite direncinin yüksek insidansı, eski enzimatik direnç mekanizmalarına AAC(6')-III'ün eklenmesi ve bu mekanizmaların karmaşıklığındaki artış, İ dahil klinik kullanımdaki aminoglikozidlere karşı direncin *K.E.* ve *E. coli*'ye göre çok daha yüksek olmasına neden olmaktadır (Tablo 2).

Sonuç olarak, Türkiye'nin değişik coğrafik bölgelerinden 585 gram-negatif bakteri izolatının değerlendirmeye alındığı bu çok merkezli çalışmamız, klinik kullanımdaki aminoglikozidlere ve hatta ülkemizde henüz piyasaya girmemiş olan izepamisine karşı görülen yüksek direncin, önceki yıllara kıyasla gram-negatif bakterilerde, aminoglikozid direnç mekanizmalarının karmaşıklığındaki belirgin artışın ve yeni direnç mekanizmalarının da buna eklenmesinin bir yansıması olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiological Reviews* 1993;57:138-63.
- Davies J, Wright GD. Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. *Trends in Microbiology* 1997;5:234-9.
- Mayer KH. Review of epidemic aminoglycoside resistance worldwide. *Am J Med* 1986;80:56-64.
- Aminoglycoside Resistance Study Groups. Resistance to aminoglycosides in *Pseudomonas*. *Evolution and Ecology* 1994;2:347-53.
- Phillips I, King A, Shannon K. Prevalence and mechanisms of aminoglycoside resistance. A ten-year study. *Am J Med* 1986;80:48-55.
- Akalın HE, Lolans V. Comparison of enzyme-mediated aminoglycoside resistance in gram negative bacilli isolated in Turkey and the United States. *J Infect Dis* 1983; 148:1128.
- Akalın HE, Torun M, Alaçam R. Aminoglycoside resistance patterns in Turkey. *Scand J Infect Dis* 1988;20: 199-203.
- Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, et al, and the Aminoglycoside Resistance Study Groups. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: A reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):46-62.
- Shimizu K, Kumada T, Hsieh WC, et al. Comparison of aminoglycoside resistance patterns in Japan, Formosa, and Korea, Chile, and the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:282-8.
- Miller GH, and the Aminoglycoside Resistance Study Groups. Increasing complexity of aminoglycoside resistance mechanisms in gram-negative bacteria. *APUA* 1994;12:4-9.
- The Aminoglycoside Resistance Study Groups: Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, Hare RS, Shaw KJ. 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.
- Shaw KJ, Hare RS, Sabatelli FJ, et al. Correlation between aminoglycoside resistance profiles and DNA hybridization of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2252-61.
- Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, Hare RS, Shaw KJ, The Aminoglycoside Resistance Study Groups. The changing nature aminoglycoside resistance mechanisms and the role of isepamicin -a new broad- spectrum aminoglycoside. *J Chemother* 1995;7(Suppl 2):31-44.
- Bunny KL, Hall RM, Stokes HW. New mobile gene cassettes containing an aminoglycoside resistance gene, aacA7, and a chloramphenicol resistance gene, catB3, in an integron in pBWH301. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:686-93.
- Gür D, Ünal S, Miller GH, et al. Prevalence of aminoglycoside resistance mechanisms in Turkish hospitals in 1996. 37th ICAAC, Poster No. C-32, September 28-October 1, 1997, Toronto, Ontario, Canada.
- Wu HY, Miller GH, Blanco MG, Hare RS, Shaw KJ. Cloning and characterization of an aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase gene from *Citrobacter freundii* which confers an altered resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2439-47.

Yazışma Adresi:

Dr. Ufuk ÖVER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

81326, Haydarpaşa - İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 27.07.2000

Kabul Tarihi: 24.08.2000