

## ÇEŞİTLİ ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN GRAM-NEGATİF BAKTERİLERDE İZEPAMİSİN VE DİĞER AMİNOGLİKOZİTLERE DİRENÇ

### THE RESISTANCE OF CLINICAL ISOLATES OF GRAM-NEGATIVE BACILLI AGAINST ISEPAMICIN AND OTHER AMINOGLYCOSIDES

Mehmet BAYSALLAR Ayten KÜÇÜKKARAASLAN Hakan AYDOĞAN  
Ahmet BAŞUSTAOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Anahtar Sözcükler:** Gram-negatif basiller, izepamisin, aminoglikozitler, *in vitro* antibiyotik duyarlılığı, disk difüzyon yöntemi

**Key Words:** Gram-negative bacilli, isepamicin, aminoglycosides, *in vitro* antibiotic susceptibility, disk diffusion method

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Gram-negatif basillerin yeni bir aminoglikozit olan izepamisine direnç durumlarını saptamak idi. İzepamisine, diğer dört aminoglikozit (amikasin, gentamisin, tobramisin ve netilmisin) ile karşılaştırmalı olarak Gram-negatif basillerin direnç durumu NCCLS kriterleri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılarak değerlendirildi. Çalışmaya; 63 *Acinetobacter* spp., 70 *Pseudomonas aeruginosa*, 97 *Escherichia coli*, 61 *Klebsiella pneumoniae*, 16 *Proteus mirabilis* ve 25 *Serratia marcescens* olmak üzere toplam 332 suş alındı. Gentamisine (G) %43.3, tobramisine (T) %39.4, netilmisine (N) %28.6, amikasinine (A) %24.7, izepamisine (İ) karşı ise %20.7 oranında direnç saptandı. Cinslere göre G, T, N, A ve İ direnci yüzde olarak sırasıyla *Acinetobacter* spp. suşlarında 73.0, 49.2, 41.2, 68.2, 71.4; *P. aeruginosa* suşlarında 48.5, 44.2, 47.0, 35.7, 42.8; *E. coli* suşlarında 20.6, 30.0, 6.1, 1.0, 0; *K. pneumoniae* suşlarında 60.6, 57.3, 44.2, 13.1, 6.5; *P. mirabilis* suşlarında 12.5, 12.5, 12.5, 6.2, 0; *S. marcescens* suşlarında 44.0, 44.0, 20.0, 24.0, 4.0 oranlarında saptandı. Bu sonuçlar, özellikle diğer aminoglikozitlere direncin arttığı bölgelerde, izepamisinin alternatif bir aminoglikozit ajanı olarak değerlendirilebileceği fikrini desteklemektedir.

## SUMMARY

The purpose of the study was to determine the *in vitro* resistance of Gram-negative bacilli to isepamicin, a new aminoglycoside. Resistance rates of Gram-negative bacilli to isepamicin was determined with NCCLS disk diffusion method and compared with those of other four aminoglycosides. Totally 332 strains including 63 *Acinetobacter* spp., 70 *Pseudomonas aeruginosa*, 97 *Escherichia coli*, 61 *Klebsiella pneumoniae* 16 *Proteus mirabilis* and 25 *Serratia marcescens* strains were studied. Resistance rate was 43.3% to gentamicin (G), 39.4% to tobramycin (T), 28.6% to netilmicin (N), 24.7% to amikacin (A) and 20.7% to isepamicin (I). Resistance to G, T, N, A, and I was 73.0%, 49.2%, 41.2%, 68.2%, 71.4% for *Acinetobacter* spp.; 48.5%, 44.2%, 47.0%, 35.7%, 42.8% for *P. aeruginosa*, 20.6%, 30.0%, 6.1%, 1.0%, 0% for *E. coli*; 60.6%, 57.3%, 44.2%, 13.1%, 6.5% for *K. pneumoniae* 12.5%; 12.5%, 12.5%, 6.2%, 0% for *P. mirabilis*; 44.0%, 44.0%, 20.0%, 24.0%, 4.0% for *S. marcescens*, respectively. These results support the idea that isepamicin could be used as an alternative aminoglycoside especially in the regions where resistance to the other aminoglycosides has increased.

## GİRİŞ

Aminoglikozit grubu antibiyotikler, Gram-negatif basiller başta olmak üzere, gram-pozitif bakterileri de kapsayan

geniş bir etki spektrumuna sahiplerdir. Aminoglikozitlerin gösterdikleri bakterisit etki mekanizması, çoğunlukla bakteriyel ribozomlarla girdikleri etkileşimler sonucunda

bakteriyel protein sentezini inhibe etmelerine dayanmaktadır (1).

Gentamisinin ilk olarak 1960'larda kullanıma girmesinden bu yana bakteriler aminoglikozitlere karşı da direnç geliştirmişlerdir. Aminoglikozit grubu antibiyotiklere karşı direnç üç mekanizma ile oluşmaktadır. Bunlar; ribozomlara karşı afinitedeki değişiklikler, bakteri zarının etkisiz penetrasyonu ve inaktivasyona yol açan enzimler tarafından oluşturulan değişikliklerdir. Aminoglikozitlerin inaktivasyonundan sorumlu olan enzimlerin yapımı, çoğunlukla plazmitler üzerindeki genler aracılığıyla hücre içerisinde gerçekleşmektedir (1). Plazmitlerin aracılık ettiği bu direnç şekli, diğer bakterilere de taşınabileceğinden ve dolayısıyla direncin yayılması söz konusu olabileceğinden, klinik uygulamada önemli sorun yaratacaktır (2).

Belirli coğrafi bölgelerde aminoglikozitlere karşı giderek artan direnç durumu, eldeki ajanlarla karşılaştırıldığında, üstün bir direnç profiline sahip yeni bir aminoglikozitin geliştirilmesi gereksinimini doğurmuştur. İzepamisin (Sch 21420 ya da 1-N-HAPA-gentamisin B) bu gereksinim ile ortaya çıkmış, amikasinle benzer antimikrobiyal özelliklere sahip, bununla birlikte 6'-aminoasetiltransferaz-I [AAC (6') -I] direnç enzimi bulunduran suşlara karşı amikasininden daha stabil, iç kulak toksisite ve nefrotoksik etkisi daha az olan geniş spektrumlu yeni bir semisentetik aminoglikozittir (3-7).

Amikasini inaktive eden AAC(6') -I enzimi için zayıf bir substrat olan izepamisinin *in vitro* etkinliğinin amikasine karşı daha üstün olduğu kanıtlanmış ve bu enzim sayesinde amikasine direnç gösteren bakterilere karşı etkili olduğu ortaya konulmuştur (8).

Bu çalışmada, Türkiye'de yeni kullanıma girmiş ve yazarların çalıştığı hastanede henüz kullanılmayan izepamisinin gelecek yıllardaki direnç profilini izleyebilme açısından diğer dört aminoglikozit ile karşılaştırmalı olarak Gram-negatif basiller karşısındaki direnç durumunun disk difüzyon yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Bakteri suşları:** Bu çalışmada 63 *Acinetobacter* spp., 70 *Pseudomonas aeruginosa*, 97 *Escherichia coli*, 61 *Klebsiella pneumoniae*, 16 *Proteus mirabilis* ve 25 *Serratia marcescens* olmak üzere toplam 332 suş çalışmaya alındı.

**İzolasyon ve identifikasyon :** İzole edilen bakteriler klasik mikrobiyolojik yöntemler ve API ID 32 GN stripi ile otomatize API (bio Mérieux) sistemde tanımlandı.

**Antimikrobiyal ilaçlar:** Gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), netilmisin (30 µg) ve tobramisin (10 µg) diskleri

Oxoid, izepamisin (30 µg) ise Mast Diagnostics firmalarından sağlandı.

**Antimikrobiyal duyarlılığın saptanması:** Kökenlerin aminoglikozitlere karşı duyarlılıkları NCCLS kriterleri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılarak değerlendirildi. İzepamisin için  $\geq 17$  mm inhibisyon zonu duyarlı,  $\geq 14$  mm inhibisyon zonu dirençli olarak kabul edildi (7).

## BULGULAR

Toplam 332 Gram-negatif basil arasında en yüksek aminoglikozit direnci gentamisinde (%43.3) görülmüştür. Bunu sırasıyla tobramisin (%39.4), netilmisin (%28.6), amikasin (%24.7) izlemiştir. En az direnç izepamisinde (%20.7) görülmüştür (Tablo 1).

Bakteri türlerine göre aminoglikozit direnci Tablo 2'deki gibidir. *Escherichia coli* dışında tüm bakterilerde en yüksek direnç gentamisinde görülmüştür. *Escherichia coli*'de ise en yüksek direnç tobramisinde (%30) görülmüştür. Enterik bakterilerde gentamisininden sonra bunu direnç bakımından sırasıyla tobramisin, netilmisin, amikasin ve izepamisin izlemiştir. Nonfermentatif bakterilerde durum farklı olup gentamisininden sonra en yüksek direnç, *Acinetobacter* suşlarında izepamisinde (%71.4) görülürken, *P. aeruginosa* suşlarında netilmisinde (%47) görülmüştür. Özetle, izepamisin direnci, enterik bakterilerde diğer aminoglikozitlere göre oldukça düşük, nonfermentatiflerde ise gentamisininden sonra oldukça yüksek bulunmuştur.

**Tablo 1.** Gram-negatif basillerin aminoglikozitlere karşı direnç oranları (n: 332)

Antibiyotik	Dirençli sayısı	Direnç oranı (%)
Gentamisin	144	43.3
Tobramisin	131	39.4
Netilmisin	96	28.6
Amikasin	82	24.7
İzepamisin	69	20.7

**Tablo 2.** Gram-negatif basillerde türlere göre aminoglikozitlere direnç oranları (%)

Bakteri	Sayı	G	T	N	A	İ
<i>Acinetobacter</i> spp.	63	73.0	49.2	41.2	68.2	71.4
<i>P. aeruginosa</i>	70	48.5	44.2	47.0	35.7	42.8
<i>E. coli</i>	97	20.6	30.0	6.1	1.0	0
<i>K. pneumoniae</i>	61	60.6	57.3	44.2	13.1	6.5
<i>P. mirabilis</i>	16	12.5	12.5	12.5	6.2	0
<i>S. marcescens</i>	25	44.0	44.0	20.0	24.0	4.0

G: Gentamisin, T: Tobramisin, N: Netilmisin, A: Amikasin, İ: İzepamisin

**Tablo 3.** Gram-negatif basillerin izepamisin ve diğer aminoglikozitlere direnç durumu ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalar (% direnç)

Çalışma	Referans	Sayı	G	T	N	A	İ
Kökoğlu ve ark.	15	112	59.9	55.6	28.2	23.2	15.2
Kamalak ve ark.	16	111	0	-	31.5	36.9	66.7
Altoparlak ve ark.	17	304	33.5	34.9	15.1	12.2	5.3
Balaban ve ark.	18	115	35.0	35.0	10.0	19.0	20.0
Aydın ve ark.	9	269	61.7	52.4	-	49.8	39.4
Gür ve ark.	2	1090	34.2	33.9	25.6	19.8	10.5
Bu çalışma	-	332	43.3	39.4	28.6	24.7	20.7

G: Gentamisin, T: Tobramisin, N: Netilmisin, A: Amikasin, İ: İzepamisin

## TARTIŞMA

Aminoglikozitler, kesinleştirilmiş toksisitetlerine karşın, mükemmel bakterisidal etkinlikleri ve tedavi sırasında direnç gelişmesine yönelik eğilimlerinin sınırlı olması gibi nedenlerle, özellikle Gram-negatif basillerin neden olduğu infeksiyonlar olmak üzere antimikrobiyal tedavinin başlıca dayanaklarından biri olmayı sürdürmektedirler (9, 10). İzepamisin, etki spektrumu diğer aminoglikozitler özellikle de amikasine benzemekle birlikte, enterik bakterilerde amikasinin biraz daha fazla aktiviteye sahip yeni bir aminoglikozittir (5, 7, 11-13). AAC (6')-I direnç enzimi bulunduran suşlarda amikasinin dirençli, izepamisin duyarlı olması benzer iki aminoglikozitin pozisyon 3 yapılarındaki farkla açıklanabilmektedir (14). İzepamisin direnci, ancak ANT (4')-I (*Staphylococcus*), ANT (4')-II ve APH (3')-VI gibi modifiye edici enzimler ve mutasyon sonucu hücre zarı geçirgenliğinde oluşan azalmaya bağlı olarak gelişmektedir (7).

1995 yılında yayınlanan çok uluslu bir çalışmada (12), dünyanın altı bölgesinde 149 hastaneden toplanan ve farklı hastalardan elde edilmiş 11.079 köken üzerinde yapılan çalışmalarda aminoglikozitler için oldukça çeşitli direnç mekanizmaları saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları önceki verilerle karşılaştırıldığında, enterik bakteriler içerisinde *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Providenciae* ve *Serratia* türlerinin oldukça yüksek oranda kombine direnç mekanizmalarına sahip oldukları görülmüştür. Bu direnç mekanizmaları, AAC(3')-II, AAC(3')-I, ANT(2'')-I, AAC(6')-I direnç enzimlerinin tek tek bulunmaları ya da bu enzimlerin genellikle AAC(6')-I ile kombinasyonları şeklindedirler. Bu çalışmada AAC(6')-I enziminin tobramisin, netilmisin ve amikasin direncinden, bunun kombinasyonlarının ise diğer gentamisin modifiye edici enzimlerle birlikte izepamisin dışında eldeki tüm geniş spektrumlu aminoglikozitlerin direncinden sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Dört ayrı enterik bakteri grubu arasında (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Providenciae-Serratia*) amikasin direnci sırasıyla %43.1, %21.7, %4.2

ve %37.6 olarak bulunurken, aynı grupta izepamisin direnci %9.9, %9.7, %2.7 ve %7.6 olarak saptanmıştır. *Escherichia*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella* ve *Shigella* türlerinde de aminoglikozit direncinin, benzer kombinasyonların yanı sıra daha az sıklıkta (AAC(3')-I enzimi ve geçirgenlikte olan değişiklikler sonucu olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında da yine oldukça fazla direnç mekanizması çeşitliliği bulunmuştur. Bunlar arasında geçirgenlik, AAC(6')-II ve ANT (2'')-I en yaygın üç direnç mekanizması olarak gösterilmiş ve geçirgenlikten dolayı oluşan direnç mekanizması nedeniyle bütün aminoglikozitlere karşı oldukça yüksek oranda direnç saptanmıştır. Bu nedenle amikasin (%41.7) ve izepamisin (%36.8) arasındaki direnç oranları farkının daha az olduğu dikkati çekmiştir. Aynı çalışmada 1189 izolat arasında 67 farklı direnç mekanizması ile çeşitlilik yönünden *Acinetobacter* türlerinin başı çektiği ve bu nedenle *Acinetobacter* türlerinde klinikte kullanılan aminoglikozitlere karşı diğer patojen gruplardan daha yüksek oranda direnç saptandığı gözlenmiştir (12).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda izepamisin, diğer aminoglikozitlerle (netilmisin, tobramisin, gentamisin) karşılaştırıldığında oldukça etkin, amikasine karşı ise eşit ya da az bir fazlalıkla etkin olduğu saptanmıştır (Tablo 3) (9, 15-18). Ancak çeşitli hastanelerde antibiyotik kullanım politikasından dolayı kısıtlı bildirim uygulanması, bazı aminoglikozitlerin direnç oranını düşürmüş, bazılarını ise yükseltmiştir. Gentamisin direnci, Aydın ve ark. (9)'nın yaptıkları bir çalışmada %61.7, Balaban ve ark. (18)'nin yaptıkları çalışmada %35, bu çalışmada ise %43.3 olarak saptanmıştır. Ancak gentamisin kullanımı yazarların çalıştığı hastanede son iki yıldır kliniklere rapor edilmeyerek sınırlandırılmıştır. Gür ve ark. (2)'nin yaptıkları çok merkezli başka bir çalışmada, tüm kökenlerde amikasine %19.8, netilmisine %25.6, gentamisine %34.2, tobramisine %33.9, izepamisine %10.5 oranında direnç saptanmıştır.

Gram-negatif basillerin aminoglikozit dirençlerine bakıldığında, direnç oranlarının enterik bakterilerde nonfermentatif

bakterilere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Aydın ve ark. (9) yaptıkları çalışmada; G, T, A ve İ dirençlerini *P. aeruginosa* suşlarında sırasıyla %79.4, %82.0, %63.2, %52.2 olarak; *Acinetobacter* suşlarında %64.1, %18.8, %73.5, %64.1 olarak saptamışlardır. Enterik bakterilerde bu oranlar, *Klebsiella* suşlarında %43.3, %36.6, %16.6, %3.3, *E. coli* suşlarında %24.1, %17.2, %10.3, %3.4, *Enterobacter* suşlarında %33.3, %33.3, %14.8, %3.7 ve *Serratia* suşlarında %76.9, %76.9, %69.2, %15.3 olarak bulunmuştur. Gür ve ark. (2)'nin çalışmasında ise, *E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türlerinde amikasin direnç sırasıyla % 3.9, % 37.8 ve %13.1; izepamisine ise %1.9, %9.3 ve %7.0 olarak saptanmıştır. Över ve ark. (19)'nin yaptıkları çalışmada 585 aminoglikozit dirençli Gram-negatif basil arasında G, T, N, A ve İ direnci *Klebsiella* suşlarında %89.5, %98.1, %77.3, %66.3, %12.7; *Enterobacter* suşlarında %87.6, %96.6, %52.8, %33.8, %19.8; *E. coli* suşlarında %90.3, %93.5, %47.3, %34.4, %22.5; *Pseudomonas* suşlarında %98.6, %84.6, %71.3, %58.6 ve %62 olarak saptanmıştır.

Türkiye'deki aminoglikozit direnç mekanizmaları Över ve ark. (20)'nin yaptığı bir çalışmada ortaya konulmuştur. Bu çalışmada 696 aminoglikozit dirençli Gram-negatif basil arasında en yüksek direnç oranı %94.5 ile gentamisinde görülmüştür. Bunu sırasıyla tobramisin (%82.4), netilmisin (%53.6) ve amikasin (%49.7) izlemiştir. İzepamisinin Gram-negatif basillere karşı en aktif aminoglikozit olarak saptanmasına karşın, direnç yüzdesinin (%29.7) oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *E. coli* suşlarında en yaygın aminoglikozit direnç mekanizmaları AAC(3)-II (GTN dirençlerinden sorumlu), AAC(6')-I (TNA dirençlerinden sorumlu) ve ANT(2'')-I (GT dirençlerinden sorumlu) olarak saptanmıştır. Eski mekanizmalara ek olarak bu çalışmada AAC(6')-III (TNAİ dirençlerinden sorumlu) ve AAC(6')-IV (GTNA dirençlerinden sorumlu) olarak adlandırılan iki yeni direnç mekanizması bulunmuştur. Bu çalışmada *Pseudomonas* (n:150) kökenleri için, AAC(3)-I, AAC(6')-II, AAC (6')-III (%19.3), ANT (2'')-I enzim kompleksleri ve geçirgenlik aminoglikozitlere karşı yüksek direnç oranından sorumlu tutulmuşlardır. *Pseudomonas* suşlarında en sık gözlenen direnç geçirgenlik direnci olmuştur. Bu çalışmada *Pseudomonas* suşlarında G, T, N, A ve İ direnç oranları sırasıyla % 98.6, %84.6, % 71.3, %58.6 ve %62 olarak saptanmıştır. İzepamisin direnci %62 ile amikasinden (%58.6) yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bunu daha çok geçirgenlik direncine ve geçirgenlik direncine enzimatik direnç mekanizmalarının eşlik etmesine bağlamışlardır. *Acinetobacter* suşlarında ise direnç oranları sırasıyla %95, %45, %50, %80 ve %65 olarak saptanmıştır. *Acinetobacter* suşlarında en yüksek direnç gentamisinden sonra amikasinde daha

sonra izepamisinde görülmüştür. Bu çalışmada AAC (3)-I, APH(3')-VI ve AAC (6')-IV en yaygın direnç mekanizmaları olarak saptanmış ve kökenlerin %80'inde birden daha çok aminoglikozit direnç mekanizmasının bulunduğu saptanmıştır. AAC(3)-I bulunduran suşların %55'inde APH(3')-IV enzimi birlikte bulunmakta ve bu da hem amikasin hem de izepamisin direncine yol açmaktadır (20).

Çalışmada izepamisin direncinin, diğer aminoglikozitlere oranla enterik bakterilerde (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* ve *S. marcescens*) oldukça düşük ya da hiç olmadığı saptanmıştır. Enterik bakterilerin aksine, *Acinetobacter* spp. ve *P. aeruginosa* gibi nonfermentatif bakterilerde izepamisin direncinin diğer aminoglikozitlerden pek farklı olmadığı, hatta *Acinetobacter* türlerinde gentamisinden sonra ikinci sırada yer aldığı görülmüştür (Tablo 2). Geçirgenlik direncinin yüksek olması, daha önceki direnç mekanizmalarına yeni direnç mekanizmalarının [AAC (6')-III] eklenmesi ile birlikte bu mekanizmaların karmaşıklığındaki artış ve kombine direnç mekanizmalarına geçirgenlik direncinin eşlik etmesi, izepamisin dahil, klinik kullanımdaki aminoglikozitlere karşı direncin *Pseudomonas* türlerinde enterik bakterilere göre çok daha yüksek olmasına yol açmaktadır (19, 20).

Nefrotoksik ve ototoksik etkileri, kısmen sınırlı etki alanları, dar terapötik indeksleri ve günümüzde önemli boyutlara ulaşan taşınabilir veya taşınamayan antibiyotik direnci her ne kadar aminoglikozitlerin kullanımını kısıtlayan faktörler olarak görülürse de, hızlı bakterisidal etkileri ve tedavi sırasında direnç gelişiminin nadir görülmesi, beta-laktam antibiyotikler ile belirgin sinerjik etki göstermeleri ve maliyet avantajları bu ilaçların hala gündemde olmalarını sağlamaktadır (8).

Yazarların çalıştığı hastanede henüz kullanıma girmemiş olan izepamisinin direnç oranının bu denli yüksek olması, yukarıda sözü edilen direnç enzimlerini bulunduran suşların varlığı ve bu direnç enzimlerinin taşınabilirliği ile açıklanmaktadır. Hastaneler kendi direnç oranlarını izleyerek ve direnç yüzdesinde artış saptanan aminoglikozitin kullanımını sınırlandırarak direnç gelişiminin önüne geçebilirler. Hastanelerde antibiyotik raporlama ve kullanım politikalarının oluşturulması ve devamlılığı gerek hekim ve hastalar gerekse de ekonomik açıdan zorunluluk haline gelmiştir. İzepamisinin, günümüzdeki aminoglikozit inaktive edici enzimlere karşı daha geniş stabilitesi, önceden belirlenebilir farmakokinetiği, daha düşük toksisite riski ve diğer geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar ile birlikte gösterdiği sinerjik etki dikkate alındığında, AAC (6')-1 enzimlerinin yaygınlığı nedeniyle amikasinin ve diğer aminoglikozitlerin etkinliklerini yitirdikleri bölgelerde potansiyel alternatif bir aminoglikozit olarak değerlendirilebileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. **Johnson JG, Hardin TC.** Aminoglycosides, imipenem, and aztreonam. *Clin Pediatr Med Surg* **1992**; 9: 443-64.
2. **Gür D, Tutar İ, Vardar Ünlü G ve ark.** İsepamisin hastane izolatu gram negatif bakterilere karşı *in vitro* etkisi. *Hastane İnfek Derg* **2001**; 5:19-24.
3. **Blum D.** An overview of safety of isepamicin in adults. *J Chemother* **1995**; 7: 87-93.
4. **Tod M, Padoin C, Petitjean O.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. *Clin Pharmacokinet* **2000**; 38: 205-23.
5. **Qadri SM, Ueno Y, Tullo D, Saldin H.** *In vitro* activity of isepamisin (Sch 21420), a new aminoglycoside. *Chemotherapy* **1995**; 41:14-7.
6. **Herbrecht R, Blaise D, Espinouse D, et al.** Isepamicin once daily plus ceftriaxone versus amikacin plus ceftriaxone in febrile neutropenic patients. *J Chemother* **1995**; 7: 103-10.
7. **Jones RN.** Isepamicin (Sch 21420, 1-N-HAPA gentamicin B): microbiological characteristics including antimicrobial potency of spectrum of activity. *J Chemother* **1995**; 7: 7-16.
8. **Arda B, Ulusoy S.** İsepamisin: Farmakokinetik özellikler ve klinik kullanım. *Hastane İnfek Derg* **2001**; 5: 8-18.
9. **Aydın K, Çaylan R, Köksal İ ve ark.** Yoğun bakım hastalarından izole edilen gram negatif bakterilerde izepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç. *ANKEM Derg* **2001**; 15: 74-8.
10. **Beaucaire G.** The role of aminoglycosides in modern therapy. *J Chemother* **1995**; 7: 111-23.
11. **Jones RN, Johnson DM, Barret MS.** Antimicrobial activity of isepamicin (Sch 21420, 1-N-HAPA gentamicin B) combinations with cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, imipenem, mezlocillin and piperacillin tested against gentamicin-resistant and susceptible gram-negative bacilli and enterococci. *J Chemother* **1991**; 3: 289-94.
12. **Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, et al.** The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms-combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother* **1995**; 7: 17-30.
13. **Vincent P, Vachee A, Izard D.** Sensitivity of *P. aeruginosa* to amikacin and to isepamicin in surgery and intensive care. *Pathol Biol* **1997**; 45: 771-5.
14. **Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, et al.** The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and the role of isepamicin -a new broad-spectrum aminoglycoside resistance study groups. *J Chemother* **1995**; 7: 31-44.
15. **Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Mendeş H ve ark.** Hastane kaynaklı gram negatif bakterilerde isepamisin etkinliğinin diğer aminoglikozidlerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg* **2001**; 15: 177.
16. **Kamalak Güzel D, Çetmeli G, Yıldırım T ve ark.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen gram negatif çomakların aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlılıklarının *in vitro* araştırılması. *ANKEM Derg* **2001**; 15: 173.
17. **Altıparlak Ü, Özbek A, Aktaş F.** Klinik örneklerden izole edilen gram negatif çomaklarda isepamisin *in vitro* antibakteriyal aktivitesinin diğer aminoglikozidlerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg* **2001**; 15: 171.
18. **Balaban E, Tezeren D, Aksaray S ve ark.** Gram negatif bakterilerde isepamisin duyarlılığı ve diğer aminoglikozidlerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg* **2001**; 15: 173.
19. **Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH.** Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. *Flora* **2000**; 5: 168-78.
20. **Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH and Aminoglycoside Resistance Study Group** . The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7: 470-8.