

## AMİNOGLİKOZİT ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM

RESISTANCE MECHANISMS TO AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS WITH  
REFERENCE TO TURKISH ISOLATES

Deniz GÜR\*

**Özet:** Aminoglikozit grubu antibiyotikler özellikle sistemik enfeksiyonlarda önemli bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Bu antibiyotiklere dirençli organizmaların ortaya çıkışı, özellikle antibiyotik kullanımının yoğun olduğu hastanelerde daha sık gözlenmektedir. Nükleotidilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon yapan enzimler ile oluşan enzimatik değişim, aminoglikozit antibiyotiklere karşı en sık saptanan direnç mekanizmasıdır. Seleksiyon baskısının farklı olması nedeniyle antibiyotik kullanımının farklı olduğu merkezlere göre aminoglikozit antibiyotiklere direnç oluşturan enzimlerin sıklığı da değişiklik göstermektedir. Bu enzimlerin tanımlanması klinisyenlere yol göstermesi ve epidemiyolojik açıdan önemli olduğu kadar, bu enzimlere dayanıklı yeni aminoglikozit antibiyotiklerin geliştirilmesi sırasında da yol gösterici olacaktır. Bu makalede aminoglikozitlere direnç mekanizmaları özetlenmekte ve Türkiye'de gözlenen mekanizmalardan söz edilmektedir.

*Anahtar kelimeler: Aminoglikozid antibiyotikler, direnç mekanizmaları.*

**Summary:** Aminoglycoside antibiotics are especially important in the therapy of serious systemic infections. Microorganisms resistant to aminoglycosides are more frequent in hospitals where the consumption of these antibiotics is high. The most common mechanism of resistance to these agents is the modification of the antibiotic via nucleotidilating, acetylating or phosphorilating enzymes. Due to different selection pressures in each hospital, the prevalence of these modifying enzymes show variations in each center. The identification of these enzymes is necessary not only for epidemiological purposes and to help the clinician but also in the field of developing new aminoglycoside agents resistant to these enzymes. In this review, mechanisms of resistance to aminoglycosides are summarized and some results related to Turkish isolates are conferred.

*Key words: Aminoglycoside antibiotics, resistance mechanisms.*

---

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

### Aminoglikozitlerin etki mekanizması

İlk aminoglikozit antibiyotik olan streptomisin'in 1944 yılında bulunması ve klinik kullanıma girmesinden beri bu antibiyotik grubunun etki mekanizması ayrıntılı olarak çalışılmış ve çok çeşitli etki mekanizmaları bildirilmiştir<sup>1</sup>. Bunlardan ribozomların değişikliğe uğraması sonucu protein sentezinin inhibisyonu en önemli mekanizma olarak düşünülmektedir. Buna karşın, translasyon sırasında yanlış okuma, membran harabiyeti, elektron transportuna etki ve morfolojik değişiklikler gibi fizyolojik etkilerin de biyokimyasal olarak henüz tam açıklanamamakla birlikte aminoglikozit antibiyotiklerin bakterisidal etkilerinde rol oynadığı düşünülmektedir<sup>2</sup>.

### Aminoglikozitlerin bakteri hücrelerine girişi

Aminoglikozitler hücre içine girerken önce iyonik (non kovalent) etkileşimler sonucu hücre yüzeyine bağlanmaktadır<sup>2</sup>. Bu evrede enerjiye gereksinme yoktur. Bunu izleyen ve Faz-I (EDP-I) olarak tanımlanan ikinci evrede ise elektron transport sisteminden gelen enerji kullanılmaktadır. Pozitif yüklü olan ilacın hücre içine giriş hızı, hücrenin içindeki negatif yük ile sitoplazmik membrandan içeri çekilmelerine bağlıdır (proton motive force). Gereken hücre içi negatif yük düzeyi, aminoglikozit konsantrasyonuna bağlıdır. Aminoglikozitlere dirençli mutantlarda enerji üretimi veya "proton motive force"da değişiklikler olmaktadır. Bunlar nadir olarak oluşmakta, ancak uzun süreli aminoglikozit tedavisi sırasında ortaya çıkmaktadırlar. Küçük koloni fenotipinde olan bu mutantlar, seleksiyon baskısı kalktığında duyarlı fenotipe geri dönmektedirler. Bunların klinik önemi henüz kesinlik kazanmamıştır. Membrandaki permeabilitenin azalması ile oluşan direnç *P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus* ve *Salmonella* türlerinde tanımlanmıştır. Bu tip dirençte direnç düzeyinin yüksek olmamasına karşın tüm aminoglikozitlere karşı çapraz direnç oluşmaktadır<sup>3-6</sup>.

Ayrıca bu transport hiperozmolarite, düşük pH ve anaerobik koşullarda engellenmektedir. Zorunlu anaerob organizmalar bu nedenle aminoglikozit antibiyotiklere duyarlı değildir<sup>2,4,5</sup>. Aynı şekilde streptokoklar gibi bazı fermentatif bakteriler, tam olmayan elektron transport sistemleri nedeniyle aminoglikozitlere düşük düzeyde bir direnç gösterebilirler<sup>6</sup>.

Enerji gerektiren Faz-II (EDP-II) de ise antibiyotik ribozomların 30 S alt birimine bağlanmakta ve bunu protein sentezinin inhibisyonu izlemektedir<sup>2,4</sup>. Aminoglikozitlerin protein sentezini geri dönüşümü olmaksızın inhibe ettiği ve bu evrenin öldürme etkisi için gerekli olan en önemli evre olduğu düşünülmektedir<sup>6</sup>.

Aminoglikozit antibiyotiklere karşı gelişen ribozomal direnç, bu antibiyotiklerin bakteri hücreesindeki hedefleri olan ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Ribozomların 30S alt birimindeki S12 proteininde 42'inci pozisyonda bulunan lizin yerine asparajinin girmesi, streptomisin ribozomlara bağlanmasını engellemekte ve mutant streptomisine tamamen dirençli hale gelmektedir. Bu mutantlar klinikte nadir

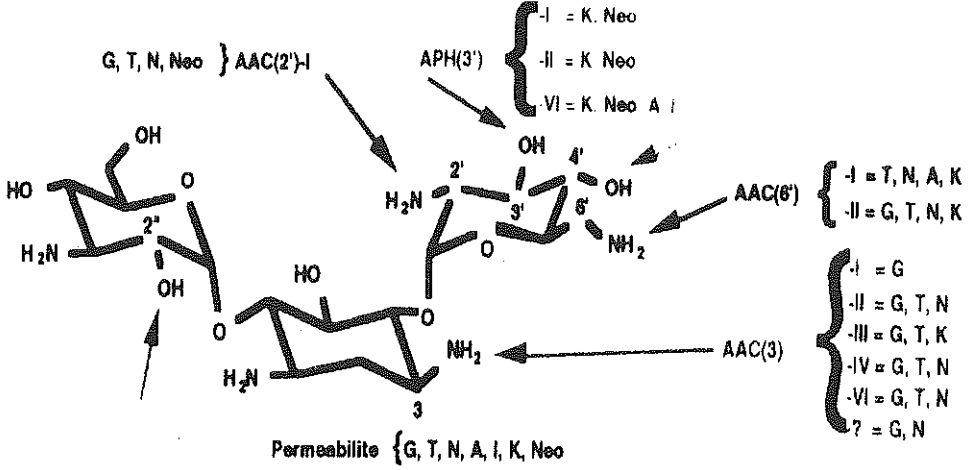
olup, yalnız *N.gonorrhoeae*, enterokoklar, *S.aureus* ve *Pseudomonas*'da bildirilmiştir<sup>4,7</sup>. Buna karşın, 2-deoksistreptamin aminoglikozitlere (gentamisin, tobramisin, amikasin) karşı ribozomal direnç nadirdir, çünkü bu antibiyotikler ribozomlarda birden fazla bağlanma bölgesine sahiptir, bu da çok sayıda mutasyon olmasını gerektirir<sup>3</sup>.

### Adaptif direnç

Son yıllarda düşük düzeyde aminoglikozit ile temastan sonra ortaya çıkan "first-exposure adaptive direnç" bu ilaçların uygulama doz ve sürelerinde değişikliğe gidilmesine yol açmıştır<sup>8,9</sup>. Aerobik gram negatif bakterilerde aminoglikozit antibiyotiklerin bakterisidal etkisi bifaziktir<sup>6,8</sup>. Hızlı bakteri ölümünün olduğu ilk fazı ilacın membrana iyonik bağlanması indüklemektedir. Öldürme hızı, ilk evrede bulunan ilaç miktarına bağlı olup, ikinci evrede bulunan ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Eğer bir aminoglikozit ile ilk temas sub-letal dozda olursa bakteride protein sentezi yavaşlar ve bakteri Ca iyonları dahil, esansiyel elementlerini kaybetmeye başlar<sup>10</sup>. Bunun sonucunda, canlı kalabilen bakteriler ilacı içeri almayı durdurur ve bu evreden sonra verilen ilacın antibakteriyel etkisinden etkilenmez; böylece adaptif direnç kazanılmış olur<sup>10</sup>. Bu bakteriler tüm aminoglikozitlere dirençli hale gelmekte, ancak ortamdan antibiyotik kaldırıldığında tekrar duyarlı hale geçmektedir<sup>6,11</sup>. Bu varyantların kolonilerinin daha küçük oluşu, daha yavaş üremeleri ve atipik morfolojileri bunların sadece dirençli mutantlar olmayıp, aynı zamanda metabolik olarak bazı değişikliklere uğradıklarını göstermektedir. Adaptif direncin laboratuvarında saptanması güçtür, çünkü izolasyon sırasında bakteriler tekrar duyarlı hale gelebilmektedir<sup>6</sup>. Bu nedenle aminoglikozitlerin, tekrarlayan dozlar yerine tek bir yüksek dozda verilmesinin hem toksisiteyi hem de adaptif direnci önleyeceği ileri sürülmektedir<sup>9,11</sup>.

### Aminoglikozit antibiyotiklere karşı enzimatik direnç

Aminoglikozitlere karşı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin gösterdiği dirençte en sık gözlenen mekanizma, plazmid, kromozom veya transpozon kontrolünde sentez edilen enzimler aracılığıyla antibiyotigin değişikliğe uğratılmasıdır (modifikasyon)<sup>2,4-6</sup>. Enzimler amino gruplarının asetilasyonu, hidroksi gruplarının nükleotidilasyon ya da fosforilasyonu ile aminoglikozidi modifiye edebilmektedir (Şekil 1). Asetilasyon (AAC) 3,2' ve 6' amino gruplarında, adenilasyon (ANT) 2" ve 4' hidroksil gruplarında olurken fosforilasyon (APH) en fazla 3' hidroksil grubunda olmaktadır. Enzimin aminoglikozit molekülündeki etki bölgesi parantez içinde bir rakamla belirtilmektedir, örneğin, AAC (3), 3-amino grubunun asetile edildiğini göstermektedir. Benzer etki gösteren enzimlerin ayırılması için buna Romen rakamları eklenmektedir; örneğin AAC (3) enzimi, AAC (3)-I'den AAC (3)-V'e kadar numaralanmıştır. Son zamanlarda buna bir VI. enzim de eklenecek gibi görünmektedir<sup>12</sup>. Bunların her birini kodlayan genler klonlanmıştır. Bir aminoglikozit molekülü birden fazla bölgede modifikasyona uğrayabilir, yani birçok farklı enzim için substrat olabilir, örneğin, gram negatif bakterilerde gentamisin AAC (2')-I, AAC (3)-I ve



Kaynak : (12)

G: Gentamisin, T: Toloramisin N: Netilmisin, Neo: Neomisin, K: Kanamisin, A: Amikasin, I: İseпамisin.

Şekil 1: Aminoglikozit molekülünde enzimlerin etki bölgeleri.

Tablo 1  
Gram Negatif Bakterilerde Aminoglikozitlere Direnç Oluşturan  
Bazı Enzimler ve Direnç Fenotipleri\*

Aminoglikozit	ANT (2')	AAC (6')-I	AAC (3)-I	AAC (3)-Ia	AAC (6')-II	AAC (3)-V	AAC (2')	AAC (3)-IV	AAC (3)-III
Gentamisin	+	±	+	+	+	+	+	+	+
Tobramisin	+	+			+	+	+	+	+
Amikasin		+							
Netilmisin		+		+	+	+	+	+	
İseпамisin		±							
2'-Net		+		+	+	+		+	
6'-Net				+		+	+	+	
Fortimisin			+						
Apramisin								+	
Sch 22591		+			+			±	+

\* Kaynak 13'den uyarlanmıştır.

+ : Normal değerlerden 8 kat veya fazla artış

± : Daha az değişiklik.

ANT (2'')-I enzimleri için substrattır (Tablo 1). Ayrıca bir enzim birçok farklı aminoglikozidi modifiye edebilir<sup>6</sup>. Örneğin, ANT (2'') enzimi, kanamisin, tobramisin ve gentamisini modifiye edebilmektedir. Bir bakteride bu enzimlerden birden fazla sentezlenmesi, bazı enzimlerin substratları olmayan antibiyotikler kullanıldığında bile seleksiyona uğrayacağını göstermektedir<sup>5</sup>.

Bu enzimler ile sitoplazmik membrandan geçişleri sırasında değiştirilen aminoglikozitler, ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedir. Aminoglikozitleri değiştiren enzimleri kodlayan birçok genin DNA dizisi artık bilinmektedir. Bu genlerden geliştirilen DNA problrarı kullanılarak bu enzimlerin kökeni, sıklığı ve yayılımı ile ilgili bilgi edinmek mümkün olabilmektedir<sup>14</sup>.

### **Aminoglikozitleri değiştiren enzimleri kodlayan genlerin kökeni**

Aminoglikozitlere direnç oluşturan genlerin aminoglikozitleri sentezleyen organizmalardan köken aldığı ileri sürülmüş, bu nedenle aktinomiçeteslerin bugün karşılaşılan bazı direnç genleri için ilk gen havuzunu oluşturdukları düşünülmüştür. Bazı aminoglikozit sentezleyen organizmalardan çeşitli direnç genleri klonlanmış, bazılarının da aminoglikozit sentezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İkinci bir kuram da, aminoglikozit direnç genlerinin normal hücre metabolizmasında rol oynayan enzimleri kodlayan genlerden türediğidir. Bu kurama göre, aminoglikozit kullanımının yarattığı seleksiyon baskısı, mutasyonlara yol açmakta ve sonuçta bu enzimlerin ifadesi değişmektedir. *S.marcescens*'in *aac(6')-Ic* geni buna bir örnektir. DNA hibridizasyonu tüm *S.marcescens* suşlarında bu genin bulunduğunu ve aminoglikozitlere duyarlı olan suşlarda sessiz olduğunu göstermiştir<sup>14</sup>.

### **Aminoglikozitleri değiştiren enzimlerin bakteri hücresindeki yerleşimi**

Aminoglikozitleri değiştiren enzimlerin hücre içinde bulunduğu yer, organizmanın direnç düzeyini belirlemede rol oynayabilir. Aminoglikozitlerin etki mekanizmalarının ribozomlar üzerinde olması nedeniyle bu enzimlerin de sitoplazmada yer aldıkları ileri sürülmüş ve AAC (3)-IVa enzimi için bu görüş desteklenmiştir. Buna karşın, ANT (3'')-Ia proteinin periplazmada yerleştiği bildirilmektedir<sup>14</sup>.

### **Aminoglikozit direnç genlerinin kontrolü**

Genel olarak aminoglikozit direnç genleri kontrol edilmemektedir. Bu genlerin transkripsiyonu konstitütiftir ve aminoglikozitlere karşı devamlı bir koruma sağlamaktadır. Ancak, bu genellemeye iki istisna *S.marcescens*'in kromozomal *aac(6')-Ic* geni ve *Providencia stuartii*'nin *aac(2')-Ia* genidir<sup>14</sup>. Netilmisine duyarlı *S.marcescens*'in bu ilacın subinhibitör konsantrasyonuyla muamelesi sonucu AAC(6')-I aminoglikozit direnç profilini gösterdiği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir<sup>14</sup>. Bunun da zayıf ifade edilen gendeki değişimlere bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Benzer şekilde *P.stuartii*'de AAC(2')-I direnç fenotipinin ortaya çıkışı *aac(2')-Ia* genindeki mutasyonlar sonucu olmaktadır<sup>14</sup>.

### Aminoglikozit direncinin epidemiyolojisi

Aminoglikozitlerin 20 yıldır hastanelerde tedavi ve profilaksi amacıyla kullanımda olması nedeniyle, bu antibiyotik grubuna karşı gelişen direncin artışı beklenen bir durumdur<sup>6</sup>. Aminoglikozit antibiyotikleri modifiye eden enzimlerin dağılımı ülkeden ülkeye, hatta merkezden merkeze değişiklik göstermektedir. Bu da antibiyotik kullanımı sonucu oluşan seleksiyon baskısı ile farklı enzimlerin daha yaygın oluşuna bağlanmaktadır<sup>6,15-17</sup>. Akalin ve Lolans'ın 1983 yılında yaptıkları kıyaslamalı çalışmada Illinois ve Hacettepe Üniversitesi hastanelerinde izole edilen *Pseudomonas* ve *Enterobacteriaceae* suşlarında her iki hastanede en sık saptanan enzim ANT (2") olmuştur. Buna karşın Hacettepe izolatlarında % 10.7 oranında saptanan AAC(6')-II enzimi ve % 28.5 oranında gözlenen AAC (3)-II enzimi Illinois izolatlarında gösterilmemiş ve bu sonuç antibiyotik kullanımına bağlı seleksiyon baskısının iki hastanede farklı oluşuna bağlanmıştır<sup>18</sup>. Kan izolatlarında amikasin direncinin % 0.9, gentamisin direncinin ise % 54.5 olduğu 1985 yılında, amikasine direnç oluşturan AAC (6') enzimi suşların % 8'inde saptanırken<sup>19,20</sup>, Gür ve arkadaşlarının 1992 yılında nozokomial bakteriyemi etkeni 176 Gram-negatif bakteri üzerinde yaptıkları bir çalışmada amikasin direnci % 8.5'e çıkmış, gentamisin direnci ise % 36.4 olarak bulunmuştur<sup>21</sup>. Aynı yıl, aminoglikozitleri değiştiren enzimlerin çeşitli ülkelere belirlenmesi amacıyla Dr. G.H. Miller başkanlığında "Aminoglycoside Resistance Study Groups" adı verilen bir çalışma grubu oluşturulmuş ve 30 ülkedeki 149 hastaneden aminoglikozitlere dirençli 11.000 civarında Gram negatif bakteri toplanmıştır<sup>22-24</sup>. Sonuçların değerlendirilmesi aşamasında çalışma grupları sekiz coğrafi bölgede toplanmış, Türkiye hem coğrafi yakınlık hem de direnç paternlerinin benzerliği nedeniyle Yunanistan ile aynı grupta yer almıştır<sup>22,23</sup>. Bu çalışmaya Türkiye'den Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi katılmıştır. Aminoglikozitlere direnç oluşturan enzimlerin tanımlanması, 12 ayrı aminoglikozite karşı direnç fenotipi ve 20 direnç gen probu ile DNA hibridizasyonuna dayanarak yapılmıştır. Bu çalışmanın bazı sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Çalışılan 5564 *Enterobacteriaceae*'nin % 61.1'inde 13 aminoglikozit direnç mekanizması (AgR) tek başına bulunurken, kalan % 38.9'unda çoğul (birden fazla) direnç mekanizması saptanmıştır. Çoğul direnç mekanizmalarının sıklığı, bakteri cinsine ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Kombinasyonlar en sık Latin Amerika (% 63-85) ve Yunanistan/Türkiye'de (% 81.8) gözlenirken, Fransa, Güney Afrika, Kuzey Avrupa ve diğer ülkelerden alınan suşlarda daha az saptanmıştır<sup>22,23</sup>. Toplam 76 değişik AgR mekanizması saptanmasına karşın 4 mekanizma izolatların % 58.4'ünde bulunmuştur<sup>22</sup>. Bunlar AAC (3)-II, AAC (6')-I, ANT (2") ve AAC (3)-I'dir. Bu enzimler izolatların % 33.1'inde ikili, 4'ünde üçlü, birinde de dördü kombinasyon olarak bulunmuştur. Bu en sık gözlenen enzimlerin substrat profili, *Enterobacteriaceae*'de G, T ve N direncinin yüksekliğini açıklamaktadır (Tablo 1). Bu enzimlerden gentamisin, tobramisin ve netilmisine direnç oluşturan AAC (3)-II enzimi, Latin Amerika ve Avrupa'da yüksek oranda bulunmasına karşın, Yunanistan-Türkiye grubunda çok az gözlenmiştir. Bu grup bakterilerde

amikasin direnci AAC (6')-I'e bağlıdır ve bu ya tek başına ya da diğer direnç mekanizmalarıyla birlikte bulunmuştur<sup>22,23</sup>. AAC (6')-I'in son yıllarda özellikle Türkiye'de büyük bir artış gösterdiği ve bunun da son yıllarda gentamisin direncinin artışı nedeniyle tedavide amikasin kullanımının tercih edilmesine, ayrıca direnç plazmidi ve transpozonlara çok rahat rekombine olabilmesine bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>22</sup>. *Pseudomonas*'larda ise Enterobacteriaceae'de en sık bulunan 4 mekanizmanın da gözlenmesine karşın permeabilite değişiklikleri (tüm aminoglikozitler), AAC (6')-II (tobramisin, netilmisin, amikasin) ve ANT (2'')-I (gentamisin-tobramisin) en sık gözlenen mekanizmalar olmuştur<sup>22,24</sup>. Ayrıca bu çalışmada amikasin ve isepamisine direnç oluşturan yeni bir direnç fenotipi tanımlanmış (R?) ve bu fenotipin özellikle Türkiye, Yunanistan ve Latin Amerika'da yaygın olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, aminoglikozitlere karşı dirençte ne kadar çeşitli gen, genotip ve fenotipin rolü olduğunu göstermiştir. Tek bir bakteride birden fazla direnç geninin bir arada bulunma sıklığının ne kadar yüksek oranda olduğu da dikkat çekicidir<sup>22</sup>.

### Sonuç

Aminoglikozit grubu antibiyotikler özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antimikrobal ajanlardandır. Bu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, bunlara karşı dirence yol açan birçok değiştirici enzimin seleksiyona uğramasına ve her merkezde antibiyotik kullanımının bir yansıması olarak farklı enzimlerin daha yaygın olmasına yol açmıştır. Bu antibiyotiklere karşı direncin her merkezde belirlenmesi amacıyla sürveyans çalışmaları yapılmalı ve antibiyotik tedavisi her hastanede, o hastaneden izole edilen bakterilerin direnç paterni bilinerek uygulanmalıdır.

Bu amaçla, Ekim 1995 tarihinden itibaren Türkiye'de farklı şehirlerden 15 merkezin katıldığı benzer bir çalışma başlatılmıştır. Aminoglikozit antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerdeki değiştirici enzimlerin de saptanacağı bu araştırmanın sonuçları Türkiye'de en yaygın olan direnç mekanizmalarını ve her merkezde kullanılan aminoglikozit antibiyotikler ile ilişkisini gösterme açısından yararlı olacağı gibi Türkiye'nin ilk kez aminoglikozit antibiyotiklere direnç mekanizmaları yönünden bir haritası çıkarılmış olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Davis BD: Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol Rev* 1987, 51: 341-350.
2. Davies JE: Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics and their modifying enzymes. Lonan V (ED) *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1981, p. 691.
3. Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA: Mechanisms of Antibiotic Resistance p. 212-225. Mandell, Bennett, Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 1995 Churchill Livingstone New York.
4. Phillips I, Shannon K: Aminoglycoside resistance. *Br Med Bull* 1984, 40: 28-35.
5. Courvalin P, Carlier C: Resistance towards aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics in bacteria. *J Antimicrob Agents* 1981, 8 (suppl A): 57-69.

6. Amyes SGB, Gemmell CG: Antibiotic resistance in bacteria. *J Med Microbiol* 1992, 36: 4-29.
7. Shannon K, Phillips I: Mechanisms of resistance to aminoglycosides in clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 1982, 9: 91-102.
8. Daikos GL, Jackson GG, Lolans VT, Livermore DM: Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics induced by first exposure down regulation. *J Infect Dis* 1990, 162: 414-420.
9. Jackson GG, Daikos GL, Lolans VT: First-exposure effect of netilmicin on bacterial susceptibility as a basis for modifying the dosage regimen of aminoglycoside antibiotics. *J Drug Dev* 1988, 1 (Suppl 3): 49-54.
10. Jackson GG, Daikos GL, Lolans VT: First-exposure effect of netilmicin on bacterial susceptibility as a basis for modifying the dosage regimen of aminoglycoside antibiotics. *J Drug Dev* 1988, 1 (suppl 3): 49-54.
11. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG: First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1991, 35: 117-123.
12. Miller GH and the "Aminoglycoside resistance surveys team". The utilisation of aminoglycoside resistance phenotypes for the determination of aminoglycoside resistance mechanisms. Schering-Plough Research Institute Booklet 1995.
13. Miller GH. Aminoglycoside resistance Surveys Booklet. Schering-Plough Research Institute. Bloomfield, New Jersey.
14. Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH: Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microb Rev* 1993, 57: 138-163.
15. Dornbusch K, Miller GH, Hare RS, Shaw KJ, ESGAR: Resistance to aminoglycoside antibiotics in Gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood. Report from a European collaborative study. *J Antimicrob Chemother* 1990, 26: 131-144.
16. Adwan MK, Kocabıyık S, Alaeddinoğlu NG: Effect of drug usage on aminoglycoside susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *International Journal of Experimental and Clinical Chemotherapy* 1990, 3 (3): 179-183.
17. Sanders CC: Bacterial proteins involved in antimicrobial drug resistance. *Current Topics in Infectious Diseases and Clinical Microbiology* 1988, 2: 115-121.
18. 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.
19. Akalın HE, Torun M, Alaçam R: Aminoglycoside resistance patterns in Turkey. *Scand J Infect Dis* 1988, 20: 199-203.
20. Köksal İ, Tunçkanat F, Kardeş T, Akalın HE: Antibiotic sensitivity patterns of Gram-negative bacteria isolated from blood cultures. *Antibiotica Monitor* 1985, VI: 100-101.
21. Gür D, Kocagöz T, Akalın HE: Gram-negatif nozokomial bakteriyemi etkenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bül* 1992, 26 (3): 233-241.
22. Miller GH and the Aminoglycoside Resistance Study Groups. Increasing complexity of aminoglycoside resistance mechanisms in gram-negative bacteria. *APUA newsletter* 1994, 12 (2): 1-5.
23. Miller GH and the Aminoglycoside Resistance Study Groups. The Most Frequently Occurring Aminoglycoside Resistance Mechanisms-Combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother* 1995, (baskıda).
24. Miller GH and the Aminoglycoside Resistance Study Groups. The Changing Nature of Aminoglycoside Resistance Mechanisms and the Role of Isepamicin- New Broad-Spectrum Aminoglycoside. *J Chemother* 1995 (baskıda).