

## YATAN HASTALARDAN VE POLİKLİNİK HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE İSEPAMİSİN VE DİĞER AMİNOGLİKOZİDLERE DİRENÇ

İdris ŞAHİN<sup>1</sup>, İrfan ŞENCAN<sup>2</sup>, Demet KAYA<sup>1</sup>, Şükrü ÖKSÜZ<sup>1</sup>, Mustafa YILDIRIM<sup>2</sup>

### ÖZET

Aminoglikozid antibiyotiklere karşı tüm dünyada giderek artan oranlarda direnç gelişmektedir. Direnci oluşturan antibiyotikleri modifiye eden enzimlerin dağılımı ve etkilediği antibiyotikler coğrafi bölgeler ve hastaneler arasında farklılık göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerden izole edilen Gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç durumunu değerlendirmektir. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli servis ve polikliniklerden gönderilen klinik örneklerden izole edilen 248 Gram negatif bakteride amikasin, gentamisin, netilmisin, isepamisin ve tobramisin direnci Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmaların amikasin, gentamisin, netilmisin, isepamisin ve tobramisine direnç oranları sırasıyla % 46, % 45, % 26, % 36 ve % 53 olarak saptanmıştır. Poliklinik hastalarından izole edilen mikroorganizmalarda direnç oranları ise sırasıyla % 18, % 12, % 4, % 6 ve % 22 olarak bulunmuştur. Çalışılan aminoglikozid antibiyotiklerden üç veya daha fazlasına direnç oranları yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda sırasıyla % 37 ve % 6 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan beş antibiyotikğin tümüne direnç oranı ise yatan hastalarda ve poliklinik hastalarında sırasıyla % 12 ve % 1.4 olarak saptanmıştır.

Gram negatif bakterilerde en az direnç netilmisine karşı saptanmıştır. İsepamisin direnci yatan hastalardan izole edilen suşlarda amikasin, gentamisin ve tobramisine göre daha düşük saptanmasına rağmen, % 36 oranında direnç bulunması ve poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda % 6 direnç saptanması hastanemizdeki henüz kullanılmayan bir antibiyotik için oldukça yüksektir. Özellikle hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde sistemik kullanılan tüm aminoglikozidlere karşı direnç varlığı, ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılabilen, içinde aminoglikozidlerin yer aldığı antibiyotik kombinasyonları için büyük bir sorundur.

**Anahtar sözcükler:** Aminoglikozid, isepamisin, Gram negatif bakteriler, çoklu direnç

### SUMMARY

*Resistance to isepamicin and other aminoglycosides of Gram negative bacilli isolated from community and hospital acquired infections.*

Antimicrobial resistance to aminoglycoside antibiotics has been increasing worldwide. Distribution of antibiotic modifying enzymes and resistant antibiotics effected from these enzymes show differences between geographic areas and hospitals.

Aim of the study was to determine antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from inpatients and outpatients to isepamicin and other aminoglycosides. We investigated the resistance of 248 Gram negative bacteria (GNB) to amikacin, gentamicin, netilmicin, isepamicin, and tobramycin which were isolated from various clinical specimens sent to Medical Microbiology Laboratory of University Hospital of Abant İzzet Baysal University, Düzce Medical Faculty. Susceptibility of Gram negative bacilli were determined by Kirby-Bauer disk diffusion test, according to NCCLS guidelines. Resistance rates of the GNB isolated from inpatients to amikacin, gentamicin, netilmicin, isepamicin and tobramycin were 46 %, 45 %, 26 %, 36 %, 53 %, respectively. The resistance rates of the GNB isolated from outpatients were 18 %, 12 %, 4 %, 6 %, 22 %. Resistance rates of the GNB isolated from inpatients and outpatients to three or more antibiotics were found as 37 %, and 6 %, respectively. Resistance rates of the GNB isolated from the inpatients and outpatients to all five antibiotics used in the present study were found 12 % and 1.4 %, respectively.

In conclusion, the least resistance rate was observed for netilmicin. Although isepamicin resistance was found lower than amikacin, gentamicin and tobramycin, the fact that resistance rates of GNB isolated from inpatients and outpatients were 36 % and 6 % was high for an antibiotic which has not been used in our hospital yet. Especially, resistance of the GNB responsible for nosocomial infections to all aminoglycosides used parenterally is a major problem for the antibiotic combinations used for the treatment of serious infectious disease.

**Key words:** Aminoglycoside, isepamicin, Gram negative bacteria, multiple resistance

## GİRİŞ

Gram negatif bakteriler hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlarda sık izole edilen mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozid grubu antibiyotikler sıklıkla kullanılmakta, özellikle kombine antibiyoterapide tercih edilmektedirler. Ancak her antibiyotik grubunda olduğu gibi bakterilerin bu ilaçlara da direnç geliştirdikleri gözlenmiştir (6,7). Aminoglikozidlere direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermekte, hatta farklı aminoglikozidlerin kullanımına bağlı olarak hastaneler arasında farklılıklar saptanmaktadır (7, 9).

İseпамisin (ISP), kimyasal yapısı ve antibakteriyel spektrumu amikasin (AK)'e benzeyen gentamisin (GN) türevi yeni bir aminoglikoziddir. Etki spektrumu *Enterobacteriaceae* üyeleri, *Pseudomonas* spp. ve stafilokokları kapsamaktadır. Etki mekanizması diğer aminoglikozidler gibidir.

Gram negatif bakteriler (GNB)'de aminoglikozid grubu ilaçlara direnç gelişmesinde en önemli mekanizma, ilacı inaktive eden modifiye edici enzimlerdir. GNB'de ISP'i modifiye edebilen enzimlerin AK, netilmisin (NET), tobramisin (TOB) ve GN'i modifiye edebilen enzimlere oranla daha az oluşu ISP yönünden üstünlük sağlamaktadır. Ancak AK'i inaktive eden enzimlerin ISP'i de inaktive etmesi bu yeni antibiyotığın kullanılmadığı ülkelerde direncin görülmesine yol açmaktadır (3,7,9).

Bu çalışmada ülkemizde yakında kullanıma giren ISP'in hastane ve toplum kaynaklı Gram negatif bakterilere olan in-vitro etkinliği, diğer aminoglikozidlerle karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiş ve izolatların aminoglikozidlere direnç durumu araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli servis ve polikliniklerden gönderilen örnekler standart yöntemlerle ekilmiş ve 35°C'de 18-24 saat aerob koşullarda inkübe edilmiştir. Üreme saptanan kültürlerden izole edilen bakteriler koloni morfolojisi, Gram boyanma özellikleri ve API 20E (bioMerieux) sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. İzole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Escherichia*

*coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının AK (30 µg), GN (10 µg), TOB (10 µg), NET (30 µg) ve ISP (30 µg) diskleri kullanılarak antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS kriterlerine uygun olarak çalışılmıştır (10). Kalite kontrol suşları olarak *E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme EPI-info 2000 paket programı kullanılarak, ki-kare testiyle yapılmıştır.

## BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 248 Gram negatif bakterinin 188'i *E. coli*, 23'ü *P. aeruginosa*, 22'si *Klebsiella* spp. ve 15'i *Enterobacter* spp. olarak belirlenmiştir. Suşların 106'sı yatan hastalardan, 142'si ise poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmaların AK, GN, NET, ISP ve TOB direnç oranları sırasıyla % 46, % 45, % 26, % 36 ve % 53 olarak bulunmuştur. Poliklinik hastalarından izole edilen mikroorganizmaların AK, GN, NET, ISP ve TOB direnç oranları sırasıyla % 18, % 12, % 4, % 6 ve % 22 olarak saptanmıştır (Tablo 1). Yatan hastalardan izole edilen suşlarda, poliklinik hasta-

larından izole edilenlere göre beş antibiyotik için de direnç oranları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 2).

Çalışılan aminoglikozid antibiyotiklerden üç veya daha fazlasına direnç oranları *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *E. coli* (KEE) grubunda yatan hasta izolatlarının % 37'sinde bulunmuştur. Çalışmamızda KEE grubu bakterilerde denenen tüm antibiyotiklere dirençlilik oranı yatan hasta kökenli suşlarda % 9 olarak bulunmuştur. Yatan hasta ve poliklinik hastası kökenli bakterilerde birden fazla aminoglikozide direnç tablo 3'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Aminoglikozidler kimyasal olarak oldukça stabil, geniş antibakteriyel spektruma sahip, yıllardır kullanılmakta olan, hızlı bakterisidal ve beta-laktam antibiyotiklerle sinerjik etkili antibiyotikler oldukları için klinikte geniş kullanım alanı bulmuşlardır. İseпамisin ise gentamisininden türetilmiş, gentamisin ve amikasinle oranla daha az nefrotoksik ve ototoksik olduğu gösterilen, ülkemizde yeni kullanıma girmiş amino-

glikozid grubu antibiyotiktir (2,7).

Aminoglikozid antibiyotikler 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 (7).

Tablo 1. Mikroorganizmaların yatan hasta ya da poliklinik hastası kökenli oluşuna göre aminoglikozidlere direnç oranları.

Bakteri	Kaynak	Sayı	Direnç oranları %				
			Amikasin	Gentamisin	Netilmisin	İsepamisin	Tobramisin
E. coli (n:188)	Yatan hasta	70	39	34	19	26	41
	Poliklinik hastası	118	15	11	3	4	22
Enterobacter spp. (n:15)	Yatan hasta	10	70	90	10	80	90
	Poliklinik hastası	5	20	20	0	0	0
Klebsiella spp. (n:22)	Yatan hasta	11	64	73	64	45	82
	Poliklinik hastası	11	37	18	18	27	45
P.aeruginosa (n:23)	Yatan hasta	15	53	47	47	47	60
	Poliklinik hastası	8	12.5	12.5	0	12.5	12.5
Toplam (n:248)	Yatan hasta	106	46	45	26	36	53
	Poliklinik hastası	142	18	12	4	6	22

Tablo 2. Yatan hasta ve poliklinik hastası kökenli izolatlarda direncin karşılaştırılması.

Antibiyotik	OR	% 95 CI	P
Amikasin	4.23	1.80 - 4.16	0.000011
Gentamisin	6.09	2.31 - 6.19	0.000000
Netilmisin	3.55	1.59 - 4.67	0.00030
İsepamisin	8.26	2.86 - 11.18	0.00000
Tobramisin	4.01	1.69 - 3.47	0.000008

Tablo 3. Yatan ve poliklinik hastası kökenli bakterilerin birden fazla aminoglikozide direnci.

Bakteri	Kaynak	Direnç görülen antibiyotik sayısı		
		Üç	Dört	Beş
E. coli (n:188)	Yatan hasta (n:70)	11	8	3
	Poliklinik hastası (n:118)	2	1	1
Enterobacter spp. (n:15)	Yatan hasta (n:10)	1	5	1
	Poliklinik hastası (n:5)	0	0	0
Klebsiella spp. (n:22)	Yatan hasta (n:11)	0	1	4
	Poliklinik hastası (n:11)	1	2	1
P.aeruginosa (n:23)	Yatan hasta (n:15)	0	0	5
	Poliklinik hastası (n:8)	0	0	0
Toplam	Yatan hasta (n:106)	12 (% 11)	14 (% 13)	13 (% 12)
	Poliklinik hastası (n:142)	3 (% 2)	3 (% 2)	2 (% 1.4)

Vanhoof ve ark. (12) Belçika'da 1999 yılında hastaneden izole edilen Gram negatif bakterilerde GN, AK, NET, TOB ve İSP'e karşı sırasıyla % 5.9, % 2.8, % 7.5, % 7.7 ve % 1.2 oranlarında direnç saptamışlardır. Belçika isepamisin çalışma grubu (5) yoğun bakım ünitelerinde isepamisini diğer antibiyotiklerle karşılaştırdıkları çalışmalarında İSP, AK ve GN duyarlılığını sırasıyla % 91, % 89, % 88 olarak bulmuşlardır. Vincent ve ark.(13) cerrahi ve yoğun bakım ünitelerinde AK ve İSP direncini sırasıyla % 22.3 ve % 28.4 olarak saptamışlardır ve bu ünitelerden elde edilen izolatlarda amikasinin en etkili aminoglikozid olarak bulmuşlardır. Ayyıldız ve ark.(2) hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Gram negatif çomaklarda GN, AK, NET, TOB ve İSP'e karşı sırasıyla % 33, % 19, % 12, % 32 ve % 18 oranında direnç bildirmişlerdir. Aydın ve ark. (1) ise yoğun bakım hastalarından Gram negatif bakterilerde GN'e % 61.7, AK'e % 49.8, TOB'e % 52.4 ve İSP'e % 39.4 oranında direnç bulmuşlardır. Çalışmamızda yatan hasta kaynaklı suşlarda GN, AK, NET, TOB ve İSP direnç oranları sırasıyla % 45, % 46, % 26, % 53 ve % 36 olarak bulunmuşken, toplum kökenli suşlarda direnç oranları sırasıyla % 12, % 18, % 4, % 22 ve % 6 olarak belirlenmiştir. Her iki hasta grubundan elde edilen izolatlarda en düşük direnç netilmisine, en yüksek direnç ise tobramisine karşı saptanmıştır. İsepamisin direnci amikasin, tobramis ve gentamisin direncinden daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0.08). Hastanemizde yaygın olarak amikasin kullanılıyor olması ve netilmisinin hemen hiç kullanılmaması, yaygın antibiyotik kullanımının direnci arttırdığı görüşüyle uyumluluk göstermektedir. Merkezimizde halen antimikrobiyal tedavide kullanılmamakta olan isepamisine karşı hastane suşlarında % 36 oranında direnç saptanmıştır. Bu durum, aminoglikozidleri modifiye edici enzimleri taşıyan suşların, yaygın kullanıma bağlı olarak seçilerek yayılabileceği görüşüyle uyumludur. Çalışmamızda yatan hasta kaynaklı izolatlarda denenen tüm aminoglikozidlere yüksek oranlarda direnç saptanmıştır. Ancak poliklinik hastası kaynaklı suşlarda da belirgin oranlarda direnç görülmesi ciddi bir problem olarak durmaktadır.

Ayyıldız ve ark. (2) hastane izolatu *E.coli*'lerde GN, AK, NET, TOB ve İSP direnç oranlarını sırasıyla % 29, % 19, % 14, % 30 ve % 15 olarak bulmuşlardır. Willke ve ark. (14) *E.coli* suşlarında GN'e % 87, AK'e % 94, NET'e % 95, TOB'e % 87 ve İSP'e % 99.9 oranında duyarlılık saptamışlardır. Mendesh ve ark. (8) ise hastane kaynaklı *E.coli* suşlarında GN'e % 62.8, AK'e % 17.1, NET'e % 34.2, TOB'e % 57.1 ve İSP'e % 11.4 oranlarında direnç bulmuşlardır. Çalışmamızda hastane *E.coli* izolatlarda GN, AK, NET, TOB ve İSP'e karşı direnç oranları sırasıyla % 34, % 39, % 19 % 41 ve % 26 olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Bu çalışmada yatan hasta kökenli izolatlarda *Klebsiella* türlerinde GN, AK, NET, TOB ve İSP'e karşı sırasıyla % 73, % 64, % 64, % 82 ve % 45 oranlarında direnç bulunurken aynı oranlar *Enterobacter* türlerinde ise sırasıyla % 90, % 70, % 10, % 90 ve % 80 olarak saptanmıştır. *Klebsiella* türlerin-

de en düşük direnç isepamisine (% 45) karşı bulunurken, *Enterobacter* türlerinde en düşük direnç netilmisine (% 10) karşı saptanmıştır (Tablo 1). Baysallar ve ark. (4) yatan hastalarda yaptıkları çalışmada *Klebsiella* türlerinde en düşük direnci % 6.5 oranıyla isepamisine karşı bulurken, Ayyıldız ve ark. (2) *Enterobacter* suşlarında en düşük direnci isepamisine ve netilmisinde % 2 oranında saptamışlardır.

Bu çalışmada *P.aeruginosa* suşları GN'e % 47, AK'e % 53, NET'e % 47, TOB'e % 60 ve İSP'e % 47 oranlarında dirençli bulunmuştur. Gür ve ark. (7) hastane izolatu *P.aeruginosa* suşlarında GN'e % 63.7, AK'e % 37.3, NET'e % 53.9, TOB'e % 55.9 ve İSP'e karşı % 35.2 oranlarında direnç bildirmişlerdir. Mendesh ve ark. (8) hastane kaynaklı *P.aeruginosa* suşlarında aynı antibiyotikler için direnci sırasıyla % 45, % 35, % 30, % 50 ve % 15 oranlarında bildirmişlerdir.

Çalışmaya alınan aminoglikozid antibiyotiklerden üç veya daha fazlasına direnç KEE grubu hastane izolatlarda % 37 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda KEE grubu bakterilerde çalışılan tüm antibiyotiklere birden dirençlilik oranı yatan hasta kökenli suşlarda % 9 olarak bulunmuştur. Över ve ark.(11) Türkiye'de 15 merkezin katıldığı hastane kökenli izolatlarda aynı antibiyotiklerin tümüne birden direnç oranını % 9.8 olarak saptamışlardır. İki çalışmada da birden fazla aminoglikozide direnç oranları farklı bulunmamıştır (p=0.74).

Çalışmamızda *P.aeruginosa* suşlarında tüm antibiyotiklere dirençlilik oranı yatan hasta kökenli suşlarda % 33 olarak saptanmıştır. Över ve ark. (11) ise hastane kökenli izolatlarda beş antibiyotik tümüne direnç oranını % 67.3 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda çoklu direnç oranı bu çalışmaya göre düşük bulunmuştur (p=0.019).

Aminoglikozidlerin genel olarak parenteral kullanımına ve isepamisinin Türkiye'de kullanıma yeni girmiş olmasına rağmen poliklinikten başvuran hastalardan izole edilen KEE grubunda test edilen tüm antibiyotiklere direnç oranı % 1.5 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda Gram negatif bakterilerde en az direnç saptanan aminoglikozid olarak NET belirlenmiştir. İsepamisin direnci yatan hasta kaynaklı izolatlarda AK, GN ve TOB'a göre daha düşük oranlarda saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptanmamıştır. Hastanede yatan hastalardan izole edilen suşlarda isepamisine karşı % 36 oranında direnç bulunması ve poliklinik hastalarındaki suşlarda da % 6 oranında direnç görülmesi hastanemizde henüz kullanılmayan bir antibiyotik için oldukça yüksektir.

Hastane infeksiyonu etkeni GNB'de sistemik kullanılan tüm aminoglikozidlere karşı direnç varlığı, ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılabilen, içinde aminoglikozidlerin yer aldığı antibiyotik kombinasyonları için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle uzun araştırma ve çalışmalar sonucu kullanıma giren antimikrobiyallerin etkinliğini korumak amacıyla tedavi endikasyonları iyi belirlenmeli ve duyarlılık testleri yapılmadan antibiyotikler kullanılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Kostakoğlu U, Bayraktar Ö, Üstünakın M: Yoğun bakım hastalarından izole edilen Gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç, *ANKEM Derg* 15:74 (2001).
- 2- Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıttürk S: Cerrahi yoğun bakım hastalarından infeksiyon etkeni olarak izole edilen Gram negatif çomaklarda aminoglikozid direnci, *ANKEM Derg* 16:78 (2002).
- 3- Barr WH, Colucci R, Radwanski E et al: Pharmacokinetics of isepamicin, *J Chemother* 7 (Suppl 2):53 (1995).
- 4- Baysallar M, Küçükkaaslan A, Aydoğan H, Başustaoğlu A: Çeşitli yatan hasta örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç, *X.Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program kitabı, s. 268, Adana (2001).
- 5- Belgian Isepamisin Multicenter Study Group: Comparative in vitro activity of isepamicin and other antibiotics against gram-negative bacilli from intensive care units (ICU) in Belgium, *Acta Clin Belg* 56:307 (2001).
- 6- Erdem B: Enterobacteriaceae, "Ustaçelebi Ş (ed): *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*" kitabında s. 472, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
- 7- Gür D, Tutar I, Vardar Ünlü G ve ark: İsepamisinin hastane izolatu Gram negatif bakterilere karşı in vitro etkisi, *Hastane İnfeksiyon Derg* 5 (Ek 1):19 (2001).
- 8- Mendeş H, Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Haşoğlu S, Ayaz C: Hastane ve toplum kaynaklı gram negatif çomaklarda aminoglikozid direnci, *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program kitabı, s. 268, Adana (2001).
- 9- Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS et al: The most frequent aminoglycosides resistance mechanism - changes with time and geographic area: A reflection of aminoglycosides usage patterns, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1):46 (1997).
- 10- National Committee fo Clinical Laboratory Standards (NCCLS): *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 7 th ed., Approved standard M2-A7, NCCLS, Villanova, Pa (2000).
- 11- Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH and Aminoglycoside Resistance Study Group: The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognised resistance mechanisms in Turkey, *Clin Microbiol Infect* 7:470 (2001).
- 12- Vanhoof R, Nyssen HJ, Van Bossuyt E, Hannecart-Pokarni E, Aminoglycosides Study Group: Aminoglycoside resistance in Gram negative blood isolates from various hospitals in Belgium and the Grand Duchy of Luxemburg, *J Antimicrob Chemother* 44:483 (1999).
- 13- Vincent P, Vachee A, Izard D: Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to amikacin and to isepamicin in surgery and in intensive care, *Pathol Biol* 45:771 (1997).
- 14- Willke A, Akalın H, Erdoğan S, Urbarlı A, Saltoğlu N, Arman D: Gram negatif çomaklarda aminoglikozid direnci, *X.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program kitabı, s. 287, Adana (2001).