

## İsepamisin Aminoglikozidlere Dirençte Çözüm mü?

Serkan Öncü<sup>1</sup>, M. Bülent Ertuğrul<sup>2</sup>, A. Atahan Çağatay<sup>2</sup>, Halit Özsüt<sup>2</sup>, Haluk Eraksoy<sup>2</sup>, Semra Çalangu<sup>2</sup>

**Özet:** Aminoglikozidler başta hastane infeksiyonları olmak üzere oldukça yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik grubudur. Yaygın kullanılmalarının bir sonucu olarak bu ajanlara karşı direnç giderek artmaktadır. İsepamisin ülkemizde en son kullanıma giren ve diğer aminoglikozidlere kıyasla daha az direnç geliştirdiği iddia edilen bir aminoglikoziddir. Bu çalışma çeşitli Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid direncini ortaya koymak ve isepamisini diğer aminoglikozidlerle karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada 2000-2001 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültürü ve diğer örneklerden ardışık olarak izole edilen aerob Gram-negatif çomakların gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve isepamisine karşı duyarlılık paternleri incelendi. Antibiyotiklere karşı in vitro direnç oranları disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Çalışma kapsamına 3683 aerob Gram-negatif bakteri alındı. Buna göre tüm izolatların en duyarlı oldukları aminoglikozid netilmisin (%66.4) idi. Bunu sırasıyla isepamisin (%64), amikasin (%63), tobramisin (%55.9) ve gentamisin (%51.9) takip ediyordu. Kan kültüründen izole edilen 609 aerob Gram-negatif çomakların en duyarlı oldukları aminoglikozid yine netilmisin (%64.3) idi. Amikasin (%62.6) ve isepamisin (%62.5) kan kültürlerinden izole edilen etkenlere aynı etkinlikte bulundu. Bu sonuçlara göre netilmisin aerob Gram-negatif çomaklara karşı aminoglikozidler içinde in vitro etkisi en yüksek olan antibiyotikti. Yeni bir aminoglikozid olmasına karşın isepamisine önemli oranda direnç saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** İsepamisin, duyarlılık, aerob Gram-negatif çomak.

**Summary:** Is isepamicin a solution for aminoglycoside resistance? Aminoglycosides are commonly used antibiotics especially in hospital-acquired infections. As a result of their widespread usage, resistance to these antibiotics is increasing. Isepamicin is a newly developed aminoglycoside and it is claimed that resistance to this antibiotic will develop in lower frequency in comparison with other aminoglycosides. This study was conducted to evaluate the resistance patterns of Gram-negative isolates to aminoglycosides and to compare isepamicin with other aminoglycosides. All Gram-negative bacteriae isolated from blood and other cultures during the years 2000- 2001 were tested against gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin and isepamicin. The in-vitro susceptibility tests were performed by disk diffusion method. In total 3683 Gram-negative isolates were studied. According to our results, netilmicin (66.4%) was the most effective aminoglycoside. It was followed by isepamicin (64%), amikacin (63%), tobramycin (55.9%) and gentamicin (51.9%). Netilmicin was also the most effective aminoglycoside against Gram-negative bacteriae isolated from blood culture. Amikacin (62.6%) and isepamicin (62.5%) were equally effective against these isolates. In conclusion, netilmicin was the most effective aminoglycoside against Gram negative bacteriae. The resistance to isepamicin was significant.

**Key Words:** Isepamicin, susceptibility, aerobic Gram-negative bacilli.

### Giriş

Aminoglikozidler; *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi funguslardan elde edilen doğal ya da yarı sentetik antibiyotiklerdir (1,2). Yaygın kullanımda aminoglikozid olarak adlandırılrsa da bu grup antibiyotikler aynı zamanda aminosiklitol halkası da içerdikleri için aslında aminosiklitol aminoglikozidlerdir. Duyarlı bakteri hücrelerine hızlı bakterisid etkilidirler. Bakterisid etkiyi bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etme ve mRNA'daki genetik bilginin doğru okunmasını azaltma, bozma, membran harabiyeti, elektron transportuna etki ve morfolojik değişiklikler şeklinde yapar (3,4). En önemli etki-

leri Gram-negatif aerob çomaklar üzerinedir. Gram-pozitif bakterilere etkinlikleri ise oldukça kısıtlıdır. Bakteri stoplazmik membranından geçişi oksijene bağımlı aktif transportla olduğundan anaerob bakteriler aminoglikozidlere doğal dirençlidirler (1,2). Tedavide genellikle sinerjistik etkilerinden dolayı ve/veya direnç gelişimini engellemek amacıyla diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılırlar (5-7).

Aminoglikozidlere karşı görülen direnç; ribozomal direnç, membran geçirgenliğinde azalma ve aminoglikozidleri modifiye edici enzimlere bağılı olarak gelişen direnç olmak üzere başlıca üç mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan ilk ikisi kromozomaldır (1,6,8-10). Bu direnç mekanizmaları içinde en sık karşılaşılanı plazmide bağılı inaktivasyon enzimleri (fosfotransferazlar, nükleotidil veya adeniltransferazlar, asetiltransferazlar) aracılığıyla aminoglikozidlerin modifiye edilerek etkisizleştirilmesidir. Modifiye edilen aminoglikozidler hedefleri olan ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedir.

(1) Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

(2) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

**Tablo 1. Çeşitli Örneklerden İzole Edilen Etkenlerin Dağılımı ve Aminoglikozid Antibiyotiklere Direnç Oranları**

Mikroorganizma	Gentamisin		Tobramisin		Netilmisin		Amikasin		İseпамisin	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>P.aeruginosa</i> (n=1271)	984	(77.4)	886	(69.7)	907	(71.4)	823	(64.8)	902	(71)
<i>E.coli</i> (n=1136)	242	(21.3)	237	(20.9)	88	(7.8)	210	(18.5)	88	(7.8)
<i>Klebsiella</i> spp. (n=442)	109	(24.6)	120	(27.2)	70	(15.8)	92	(20.9)	37	(8.5)
<i>Acinetobacter</i> spp. (n=402)	341	(84.8)	271	(67.4)	155	(38.6)	283	(70.4)	305	(76)
<i>Enterobacter</i> spp. (n=207)	59	(28.5)	57	(27.5)	23	(11.1)	36	(17.4)	23	(11)
<i>Proteus</i> spp.(n=131)	21	(16.2)	19	(14.4)	9	(6.9)	12	(9.2)	18	(14)
<i>Serratia</i> spp. (n=36)	11	(30.6)	71	(19.4)	5	(13.9)	5	(13.9)	2	(6)
<i>Citrobacter</i> spp. (n=24)	12	(50)	10	(41.7)	5	(20.8)	3	(12.5)	4	(17)
Diğerleri (n=34)	16	(47.1)	15	(43.9)	11	(32.7)	12	(35.0)	11	(33.3)
Toplam (n=3683)	1771	(48.1)	1624	(44.1)	1237	(33.6)	1363	(37)	1326	(36)

ler. Bu enzimler plazmidler aracılığıyla kolaylıkla diğer bakterilere aktarılabilirler (1,8-11). Membran geçirgenliğinde azalma sonrası antibiyotik molekülünün hücre içine girişinin engellenmesi sonucu ortaya çıkan direnç ise özellikle *Pseudomonas* cinsi bakteriler ile beraber diğer fermantatif olmayan Gram-negatif çomakların tüm antibiyotiklere karşı gösterdiği dirençte rol oynamaktadır (8,11). Enzimatik direnç, aminoglikozid molekülünün özgül bölgeleri üzerinde etkili olurken; permeabilite direnci özgül olmayıp tüm aminoglikozidlere karşı direncin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (12,13).

Aminoglikozidlerin yaygın kullanımına bağlı gelişen dirence karşılık yıllar içerisinde ilaç endüstrisi tarafından yeni aminoglikozidler kullanıma sunulmuştur. İseпамisin bu amaçla üretilen, kimyasal yapısı ve antibakteriyel etki spektrumu amikasin benzeyen ve diğer aminoglikozidlere kıyasla daha az direnç geliştiği öne sürülen bir aminoglikoziddir (14).

Aminoglikozidlere karşı gelişen direnç yöresel farklılıklar gösterir ve zaman içinde değişebilir. Bu nedenle her hastane kendine ait verileri zaman zaman yenilemeli ve bu veriler empirik tedavide yol gösterici olabilmelidir (1,11).

Bu çalışma, hastanemizde tüm birimlerden klinik mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilmiş materyallerden izole edilen

aerob Gram negatif çomakların aminoglikozid direncinin oranının ortaya çıkartılması ve henüz hastanemizde kullanıma girmemiş olan isepamisin diğer aminoglikozidlerle karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

#### Yöntemler

Bu çalışmada 2000-2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen materyallerden ardışık olarak izole edilen aerob Gram-negatif çomakların gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve isepamisine karşı duyarlılıkları retrospektif olarak bilgisayar kayıtlarına bakılarak incelendi. Gelen materyallerin ekimi %5 koyun kanlı agar ve MacConcey agarına (idrar örneklerinde EMB agarına) yapıldı ve etüvde 24-48 saat 35°C'de inkübe edildi. Bu süre sonunda üreyen bakteriler Gram yöntemi ile boyandıktan sonra Gram-negatif çomaklar dekstroz, laktoz, sükröz fermentasyonu, sitrat kullanımı, hareket, indol yapımı, üreaz, ornitin dekarboksilaz aktivitesi ve oksidaz reaksiyonu özelliklerine göre adlandırıldı. Kan kültürleri için üremeyi sinyal ile saptayan BacT/Alert® (Organon Teknika, Durham, NC) sistemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri

NCCLS Document M2-A7 ve M100-S11'de tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemi ile yapıldı (15,16). İseпамisin duyarlılığı Comité de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie kriterlerine göre değerlendirildi (17).

#### Sonuçlar

Çalışma kapsamına toplam 3683 aerob Gram-negatif çomak alındı. En sık izole edilen bakteri 1271 suş ile *Pseudomonas aeruginosa* (%34.5) idi. Bunu sırası ile *Escherichia coli* (%30.8),

**Tablo 2. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Etkenlerin Dağılımı ve Aminoglikozid Antibiyotiklere Karşı Direnç Oranları**

Mikroorganizma	Gentamisin (%)	Tobramisin (%)	Netilmisin (%)	Amikasin (%)	İseпамisin (%)
<i>E.coli</i> (n=185)	32.0	29.8	17.5	19.8	18.0
<i>Klebsiella</i> spp. (n=121)	29.9	31.5	17.3	23.7	14.3
<i>P.aeruginosa</i> (n=102)	81.7	69.6	69.9	67.7	70.1
<i>Enterobacter</i> spp. (n=93)	35.2	29.4	14.4	14.5	11.2
<i>Acinetobacter</i> spp.(n=54)	88.9	65.4	42.7	69.7	72.2
<i>Proteus</i> spp.(n=28)	18.8	14.4	8.0	12.7	11.5
<i>Serratia</i> spp. (n=8)	31.0	21.4	19.9	21.3	7.8
<i>Citrobacter</i> spp. (n=7)	47.7	45.8	24.7	12.7	17.2
Diğerleri (n=11)	39.9	34.6	29.7	31.4	32.5
Toplam (n=609)	52.1	45.1	35.7	36.8	37.5

*Klebsiella* spp. (%12), *Acinetobacter* spp. (%11) ve diğerleri izliyordu (Tablo 1). İzole edilen bakterilerin aminoglikozidlere dirençlerine bakıldığında bakterilerin en dirençli oldukları aminoglikozid %48.1 ile gentamisin, en az dirençli oldukları aminoglikozid ise %33.6 ile netilmisindi (Tablo 1).

Bakteriler ayrı ayrı ele alındığında *P.aeruginosa* antibiyotiklere en dirençli bakteri idi. *P.aeruginosa*'nın en duyarlı olduğu aminoglikozid amikasin (%35.2). Bu *Acinetobacter* spp.'de netilmisin (%61.4), *E.coli*'de netilmisin ve isepamisin (%92.2), *Klebsiella* spp.'de isepamisin (%91.5), *Proteus* spp.'de netilmisin (%93.1) idi (Tablo 1).

Çalışmamızda kan kültürlerinden toplam 609 aerop Gram-negatif çomak izole edildi. Kan kültürlerinden en sık izole edilen etken *E.coli* (%30.4) idi. Bunu sırası ile *Klebsiella* spp. (%19.9), *P.aeruginosa* (%16.7), *Enterobacter* spp. (%15.3) ve diğerleri izledi (Tablo 2). Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin en duyarlı olduğu aminoglikozid, netimisin (%64.3) olarak bulundu. Amikasin (%62.6) ve isepamisin (%62.5) bu antibiyotiği izliyordu.

### İrdeleme

Aminoglikozidlerin klinik etkinlikleri iyidir ve sinerjistik etkinliklerinin yanında duyarlı oldukları bir etkene karşı tedavi sırasında direnç gelişme olasılıkları da azdır. Bu nedenle ciddi infeksiyonların tedavisinde ve kombine tedavide seçilen antibiyotikler arasındadırlar (5-7). Yaygın kullanımlarından dolayı günümüzde aminoglikozidlere direnç önemli bir sorun haline gelmiştir. İseпамisinin bu sorunu belirli ölçüde aşacak bir aminoglikozid olduğu belirtilmektedir (14).

Çalışmamızda genel oranlara bakıldığında tüm suşlara en etkili aminoglikozidin netilmisin (%66.4) olduğu görülmektedir. Bakteriler ayrı olarak ele alındığında ise netilmisinin en etkili olduğu bakteriler *Acinetobacter* spp (%61.4) ve *Proteus* spp. (%93.1) olarak bulundu. *E.coli* ve *Enterobacter* spp.'ye karşı netilmisin ve isepamisin aynı etkinlikteydi. İseпамisinin ise *Klebsiella* spp. (%91.5), *Serratia* spp (%94) ve *Citrobacter* spp.'ye (%83) karşı en etkili aminoglikoziddi. Amikasin ise sadece *P.aeruginosa*'ya karşı en etkili (%35.2) aminoglikozid olarak bulundu.

Çalışma isepamisinin hastanemizdeki kullanımının antibiyotik kontrol komitesi tarafından henüz onaylanmadığı bir dönemde yapılmıştır. Bu nedenle çalışmanın yapıldığı dönemde isepamisinin hastanemizde çok sınırlı bir kullanımı söz konusudur. Buna karşın isepamisine karşı özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'de görülen yüksek direnç oranlarından bu bakterilerdeki seçici olmayan aktif pompa sistemleri aracılığı ile gelişen direnç sorumlu olabilir. Çünkü bu bakterilerin sadece isepamisine karşı değil diğer aminoglikozidlere karşı da yüksek oranda direnç geliştirdikleri gözlenmektedir. Benzer durum kan kültürlerinden izole edilen bakteriler için de geçerlidir. Bu bakteriler dışında enterik bakterilerin de isepamisine karşı direnç oranları ile netilmisin ve amikasinin direnç oranlarının benzerliği hastanemizde isepamisin kullanımının ek bir avantaj getirmeyeceğini göstermektedir.

Tutar ve arkadaşları (18) ülkemizde 11 merkezin katılımı ile toplam 1090 aerop Gram-negatif çomak üzerinde yapmış oldukları çalışmada suşların en duyarlı oldukları antibiyotiğin isepamisin (%89.5) olduğunu bildirmişlerdir. Bunu sırası ile amika-

sin (%80.2), netilmisin (%74.4), tobramisin (%66.1) ve gentamisin (%65.8) izlemiştir. Çalışmamızla karşılaştırdığımızda bizim duyarlılık oranlarımızın daha düşük olduğu gözlenmektedir. Över ve arkadaşları (8)'nin yapmış olduğu çalışmada ise en yüksek direnç %93.2 ile tobramisine karşı bulunmuş, diğer aminoglikozidlere direnç, sırası ile gentamisine %91.5, netilmisine %62.1, amikasinine %48.2 ve isepamisine %29.2 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki sonuçlarla karşılaştırdığımızda gentamisin, tobramisin ve özellikle netilmisine karşı bildirilen direnç oranlarının yüksek, amikasin sonucunun çalışmamızla uyumlu, isepamisin sonucunun ise düşük olduğu gözlenmektedir. Ancak Över ve arkadaşları (8)'nin çalışmasında, çalışmaya alınan bakterinin en az bir aminoglikozide dirençli olması koşulu aranmıştır Ülkemizde yapılmış bu çalışmalarda ortak sonuç isepamisinin genellikle diğer aminoglikozidlere oranla daha duyarlı çıkması ve bunu amikasinin izlemesidir. Hastanemizde ise netilmisin direnci diğer tüm aminoglikozidlerden düşüktür. Bu da bize hastanemizde daha farklı bir aminoglikozid direnç profili gözlemlendiğini göstermektedir. Ancak bu direnç profilinin ortaya çıkarılması için ileri araştırmaya gereksinim vardır. Köksal ve Samastı (19) kan kültürlerinden izole edilen enterik Gram-negatif çomakların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumunu inceledikleri çalışmada en etkili aminoglikozidi amikasin (%11) olarak bildirmişler ve bunu netilmisin (%17), gentamisin (%22) ve tobramisinin (%29) izlediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin direnç oranları ile karşılaştırıldığında bu oranların çalışmamızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Belçika İseпамisinin Çalışma Grubu (20), 11 merkezin yoğun bakım hastalarından izole edilen 798 enterik ve 289 non-fermantatif Gram-negatif suşun çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmada, isepamisin duyarlılığını %91, amikasin duyarlılığını ise %89 saptamıştır. Çalışmada *P.aeruginosa* için amikasin isepamisine oranla daha iyi bulunurken, *Enterobacter aerogenes* için ise isepamisin amikasin-den daha etkili olarak bildirilmiş, diğer enterik Gram-negatif bakterilerde ise etkinlikler benzer olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda isepamisin yoğun bakım hastalarında empirik tedavide önerilmiştir. Çalışmamıza oranla duyarlılık oranları, oradaki etkenlerin yoğun bakım hastalarından izole edilmesine karşın, oldukça yüksektir. Biswas ve arkadaşları (21) Hindistan'da kanser merkezinde yatmakta olan hastalardan izole ettikleri 200 aerop Gram-negatif çomakta aminoglikozid direncini araştırdıkları çalışmada suşların isepamisine diğer aminoglikozidlere oranla daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. *P.aeruginosa*'ya karşı en etkili aminoglikozid isepamisin (%41.1) olarak bulunmuş, bunu sırası ile amikasin (%39.3), tobramisin (%38.9), netilmisin ve gentamisin (%37.5) izlemiştir. Duyarlılık oranlarının tüm aminoglikozidler için birbirine çok yakın olması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak ülkemizde klinik kullanıma yeni sunulduğu ve henüz hastanemizde çok kısıtlı olarak kullanılmakta olduğu bir sırada yapılan bu çalışmada isepamisin ile diğer aminoglikozidler karşılaştırıldığında, isepamisine karşı önemli oranda direnç olduğu gözlenmiştir. Bu durum isepamisinin hastanede kullanılmaya başlanması durumunda aminoglikozidlere karşı oluşmuş direnci aşmada yarar getirmeyeceğini göstermektedir. Diğer tüm çalışmalardan farklı olarak hastanemizde netilmisi-

nin en etkin aminoglikozid olarak bulunması aminoglikozidlere karşı gelişen direncin bölgesel farklılık göstermesine güzel bir örnek oluşturmaktadır. Bu çalışmanın bir sonraki aşaması hastanemizde aminoglikozidlere karşı gelişen direnç mekanizmalarının araştırılması olmalıdır.

### Kaynaklar

- Willke A. Aminoglikozidler. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Eşliğinde Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 313-24
- Topçu WA. Aminoglikozidler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1059-6
- Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 307-36
- Gür D. Aminoglikozid antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve Türkiye'deki durum. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 197-205
- Mıstık R. Aminoglikozid antibiyotikler ve günde tek doz kullanımları. *Klimik Derg* 2000; 13: 43-5
- Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Paitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 1995; 79: 761-78
- Özbakkaloğlu B. Aminoglikozidler. *Antibiyot Ted Bül* 1999; 7: 142-6
- 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
- Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanism of bacterial antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:236-53
- Mingeol-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 723-37
- Sabetelli FJ, Muller GH, Hare RS, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes time and geographic area: a reflection of aminoglycosides usage patterns. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): S46-62
- Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57: 138-63
- Leblebicioğlu H, Şencan İ, Eroğlu C, Sünbül M, Esen Ş, Günaydın M. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnç mekanizmaları. *Klimik Derg* 1998; 11: 50-2
- Jones RN. Isepamisin (SCH 21420, 1-N-HAPA gentamicin B); Microbiological characteristics including antimicrobial potency and spectrum of activity. *J Chemother* 1995; 7(Suppl 2): S7-16
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests*. 7th ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A7. Villanova, Pa: NCCLS, 2000
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 11th Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11. Villanova, Pa: NCCLS, 2001
- Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie. *Comminique 2000-2001*. Paris: Societe Francaise de Microbiologie, 2000
- Tutar İ, Gür D, Ünlü G, et al. İsepamisin hastane izolatu Gram negatif bakterilere karşı in vitro etkisi. *Hastane İnfeks Derg* 2001; 5: 19-24
- Köksal F, Samastı M. Kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Derg* 2002; 15: 25-8
- Belgian Isepamicin Multicenter Study Group. Comparative in vitro activity of isepamicin and other antibiotics against Gram-negative bacilli from intensive care units in Belgium. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 307-15
- Biswas SK, Kelkar RS. In vitro comparative evaluation of aminoglycosides at a cancer centre. *Indian J Cancer* 2002; 39: 135-8