

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

*Hastane ve Toplum Kökenli Genişlemiş Spektrumlu β-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* Suşlarında Tigesiklin Duyarlılığının Araştırılması

Investigation of Susceptibility of Tigecycline on Nosocomial and Community-Acquired Escherichia coli Strains Which Produce Extended-Spectrum β-Lactamase

Nural Cevahir¹, Suzan Saçar², Hüseyin Turgut², Melek Demir¹, İlknur Kaleli¹

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Tıbbi Mikrobiyoloji ve ²Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, Denizli

*XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 21-25 Ekim 2008, Bodrum' da poster olarak sunulmuştur

ÖZET

Amaç: Kimyasal olarak bir minosiklin türevidir olan tigesiklin, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk glisilsiklin antibiyotiktir. Bu antibiyotik, metisillin-dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisin dirençli enterokok ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarını da içeren çok sayıda gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaya *in vitro* etkinlik göstermektedir. Bu çalışmada, GSBL pozitif *E.coli* suşlarının tigesiklin duyarlılığının E-test ve disk difüzyon yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 122 *E.coli* suşu çalışmaya alınmış ve antibiyotik duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon metodu ile araştırılmıştır. GSBL varlığına çift disk sinerji testi; tigesiklin duyarlılığına ise E-test ve disk difüzyon testi ile bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 122 *E. coli* suşunun 57'si GSBL pozitif olarak bulunmuş ve yatan hastalara ait suşların %45.1'i, poliklinik hastalarına ait suşların %47.9'i GSBL pozitif olarak saptanmıştır. Tüm *E.coli* suşları tigesikline duyarlı olarak bulunmuştur.

Sonuç: Tigesiklinin, GSBL pozitif *E. coli* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tigesiklin, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Escherichia coli*

SUMMARY

Objective: Tigecycline which is a minocycline derivative, is the first glycylicycline antibiotic approved by the US Food and Drug Administration (FDA). The drug is active against many gram-positive and gram-negative organisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The aim of this study was to determine the *in vitro* activity of tigecycline against ESBL producing *E. coli* strains.

Materials and Methods: A total of 122 *E. coli* strains isolated from clinical specimens were included in this study. All isolates were screened by the double disc synergy test for ESBL production. *In vitro* susceptibility against tigecycline was tested by the E-test method and disc diffusion method according to CLSI guidelines.

Results: ESBL production was detected in 57 *E. coli* isolates. ESBL positivity was 45.1% among the hospital acquired strains and 47.9% among the community-acquired strains. 100% of the ESBL producing *E. coli* isolates were susceptible to tigecycline.

Conclusion: It was concluded that tigecycline exhibited has high *in-vitro* activity on ESBL producing *E coli* strains.

Key Words: Tigecycline, extended-spectrum beta-lactamase, *Escherichia coli*

GİRİŞ

Bakterilerde antibiyotiklere karşı gelişen direnç ister toplum kökenli, isterse hastane kökenli olsun özellikle ciddi seyirli enfeksiyonların tedavisinde güçlük oluşturmakta, zaman zaman hekimleri çaresiz bırakmaktadır. Dirençli bakterilere bağlı enfeksiyonlar duyarlı bakteri enfeksiyonlarına göre daha ölümcül seyretmekte ve tedavi maliyetleri ile hastaların hastanede kalış süreleri daha fazla olmaktadır. Dolayısıyla dirençli bakterilere karşı etkili yeni ve güçlü antibiyotiklere olan gereksinim hiçbir zaman azalmamaktadır (1,2).

Tigesiklin, Amerika Bileşik Devletleri'nde (ABD), Avrupa'da ve birçok ülkede klinik kullanım için onay almış, tetrasiklinlerin semi-sentetik analogu olan glisilsiklin antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Yapısal olarak, minosiklinin semi-sentetik bir derivativesidir. Ancak, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanmaktadır (3,4). Tigesiklin, geri dönüşümlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli enterokok, genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) pozitif *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* yanında *Acinetobacter baumannii* gibi çoklu ilaç direnci olanlar da dahil bir çok bakteriye in vitro etkili bir antibiyotiktir. Çeşitli ülkelerde komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanımı için onay almıştır (1-6).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında tigesiklin duyarlılığının E-test ve disk difüzyon metodu ile araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2008-Eylül 2008 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilmiş çeşitli klinik örneklerden izole edilen 122 *E. coli* suşu çalışmaya alındı. Suşların tanımlanmasında klasik bakteriyolojik yöntemler kullanıldı (7). Suşların antibiyotik duyarlılığı Clinical ve Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile yapıldı (8). *E. coli* suşlarında GSBL varlığı, CLSI'in çift disk sinerji testi ile araştırıldı (8). Tigesiklinin in vitro etkinliği E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) stripleri ve 15 µg tigesiklin içeren antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak yapıldı. E-test yöntemi için, çalışmaya alınan suşların önce EMB agara pasajları yapıldı. Üreyen bakteriler buyyon içinde süspansiyon edilerek McFarland 0.5 standardına uygun bulanıklık ayarlandı. Bakteri süspansiyonundan Mueller-Hinton besiyerine ekim yapılarak, E-test stripleri yerleştirildi. Plaklar 37°C'de bir gecelik inkübasyon sonucunda inhibisyon zonunun E-test şerit kenarını kestiği noktadaki antimikrobiyal yoğunluğu minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak kaydedildi. Antibiyotik duyarlılık testlerinde kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 ve *K. pneumoniae* ATCC 700603 kullanıldı. Bulunan MİK değerleri, ≤ 1 µg/ml ise duyarlı; 2 µg/ml ise orta derecede duyarlı; > 2 µg/ml ise dirençli olarak değerlendirildi (9). Disk difüzyon yönteminde ≥ 19 mm zon çapı duyarlı, 15-18 mm arası orta derecede duyarlı ve 14 mm ve altı ise dirençli olarak değerlendirildi (10).

Antibiyotik duyarlılıklarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 15.0 programında ki-kare testi kullanıldı. P değeri<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 122 *E. coli* suşunun 57'si (%46.7) GSBL pozitif, 65'i (%53.3) GSBL negatif olarak bulundu. Suşların %41.8'i yatan hastalara, %58.2'si ise poliklinik hastalarına ait örneklerde saptandı. Suşların %40.2'si cerrahi bölümlerden, % 28.6'sı pediatri ve pediyatrik cerrahi bölümlerinden, % 27.1'si dahili bölümlerden ve % 4.1'i yoğun bakım ünitesinden gönderilen örneklerden izole edildi. *E. coli* suşlarının %85.2'si idrar, %8.2'si yara sürüntüsü, %4.1'i kan ve %2.5'i ise balgam kültürlerinden izole edildi. GSBL pozitif ve GSBL negatif *E. coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. GSBL negatif suşlar GSBL pozitif suşlara göre antibiyotiklere karşı daha duyarlı olarak bulundu ve her iki grup arasında antibiyotik duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Yatan hastalardan izole edilen 51 suşun 23'ünde (% 45.1), poliklinik hastalardan izole edilen 71 suşun 34'ünde (%47.9) GSBL pozitif olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Yatan ve poliklinik hastalardan izole

edilen GSBL pozitif suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Suşların tigesikline duyarlılıkları E-test yöntemi ile değerlendirildiğinde; GSBL pozitif suşlarda MİK değerleri ortalama 0.185 ± 0.144 (minimum: 0.016, maximum: 0.75), ortanca 0.125, GSBL negatif suşlarda ise ortalama 0.196 ± 0.160 (minimum: 0.064, maximum: 0.75), ortanca 0.125 olarak bulundu. GSBL pozitif ve negatif suşların MİK değerlerinin dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. Çalışmada GSBL pozitif *E. coli* suşlarında MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla $0.125 \mu\text{g/ml}$ ve $0.38 \mu\text{g/ml}$ bulundu. GSBL negatif *E. coli* suşlarında ise bu değerler sırasıyla $0.125 \mu\text{g/ml}$ ve $0.25 \mu\text{g/ml}$ olarak saptandı (Tablo 4).

Tigesiklin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile değerlendirildiğinde; GSBL pozitif suşlarda zon çapları ortalama 23 ± 2.25 (minimum: 19, maximum: 28), ortanca 23, GSBL negatif suşlarda ortalama 23 (minimum:19, maksimum:30) ortanca 23 olarak bulundu. GSBL pozitif ve negatif suşların disk difüzyon zon çaplarının dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 1. GSBL pozitif ve GSBL negatif *E. coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotikler	GSBL pozitif (57) n (%)	GSBL negatif (65) n (%)	Toplam (122) n (%)
Ampisilin	4 (7.0)	18 (27.7)	22 (18)
Seftazidim	2 (3.5)	50 (76.9)	52 (42.6)
Sefotaksim	0	49 (75.4)	49 (40.2)
Seftriakson	0	48 (73.8)	48 (39.3)
Aztreonam	1 (1.7)	50 (76.9)	51 (41.8)
Piperasilin	0	32 (49.2)	32 (26.2)
Piperasilin/tazobaktam	26 (45.6)	57 (87.7)	83 (68)
Amoksisilin/Klavunat	9 (15.8)	22 (33.8)	31 (25.4)
Trimetoprim/sulfometaksazol	18 (31.6)	32 (49.2)	50 (41)
Amikasin	31 (54.4)	62 (95.4)	93 (76.2)
Gentamisin	15 (26.3)	45 (69.2)	60 (49.2)
Tobramisin	10 (17.5)	45 (69.2)	55 (45.1)
Sefalotin	0	30 (46.1)	30 (24.6)
Siprofloksasin	14 (24.6)	37 (56.9)	51 (41.8)
Ofloksasin	14 (24.6)	42 (64.6)	56 (45.9)
İmipenem	57 (100)	65 (100)	122 (100)

Tablo 2. Yatan ve poliklinik hastalarından izole edilen 57 GSBL pozitif suşda antibiyotik direnci

Antibiyotikler	Yatan Hasta (23) n (%)	Poliklinik Hasta (34) n (%)
Ampisilin	22 (95.6)	31 (91.2)
Sefalotin	23 (100)	34 (100)
Seftazidim	21 (91.3)	34 (100)
Sefotaksim	23 (100)	34 (100)
Seftriakson	23 (100)	34 (100)
Aztreonam	22 (95.6)	34 (100)
Piperasilin	23 (100)	34 (100)
Piperasilin/Tazobaktam	9 (39.1)	22 (64.7)
Amoksisilin/Klavunat	21 (91.3)	27 (79.4)
Trimetoprim/Sulfometaksazol	16 (69.6)	23 (67.6)
Amikasin	7 (30.4)	19 (55.9)
Gentamisin	17 (73.9)	25 (73.5)
Tobramisin	20 (87)	27 (79.4)
Siprofloksasin	16 (69.6)	27 (79.4)
Ofloksasin	16 (69.6)	27 (79.4)
İmipenem	0	0

Tablo 3. GSBL pozitif ve GSBL negatif *E. coli* suşlarının tigesiklin MİK değerlerinin dağılımı

MİK Değerleri (µg/ml)	GSBL(+) 57 suş	GSBL(-) 65 suş	TOPLAM 122 suş
0.016	1 suş	-	1 suş
0.019	1 suş	-	1 suş
0.064	3 suş	7 suş	10 suş
0.094	10 suş	7 suş	17 suş
0.125	19 suş	26 suş	45 suş
0.19	8 suş	8 suş	16 suş
0.25	8 suş	8 suş	16 suş
0.38	4 suş	3 suş	7 suş
0.50	1 suş	3 suş	4 suş
0.75	2 suş	3 suş	5 suş

Tablo 4. Tigesiklinin, GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşları için MİK değerleri (µg/ml)

<i>E. coli</i>	MİK ₅₀	MİK ₅₀	MİK aralığı
GSBL pozitif (57)	0.125	0.38	0.016-0.75
GSBL negatif (65)	0.125	0.25	0.064-0.75

Hem E-test yöntemi ile hem de disk difüzyon yöntemi ile GSBL pozitif ve GSBL negatif suşların tümü tigesikline karşı duyarlı olarak değerlendirildi. GSBL pozitif ve GSBL negatif suşların tigesikline karşı duyarlılıkları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Antimikrobik ajanların keşfinden sonra, patojenler, yaygın ilaç kullanımına karşı hızlı bir şekilde direnç geliştirmişlerdir. Son yıllarda, dünyanın birçok yerinde özellikle nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan patojenler çoklu ilaç direnci göstermektedirler (10). Ciddi nozokomi-

Tablo 5. GSBL pozitif ve GSBL negatif *E. coli* suşlarının tigesiklin disk difüzyon testi zon çaplarının dağılımı

Zon çapları (mm)	GSBL (+) 57 suş	GSBL (-) 65 suş	TOPLAM 122 suş
19	6	4	10
20	3	2	5
21	5	6	11
22	6	11	17
23	13	11	24
24	8	7	15
25	8	7	15
26	7	8	15
27	-	2	2
28	1	3	4
29	-	2	2
30	-	2	2

yal enfeksiyonların etyolojisinde gram negatif patojenler önemli rol oynamaya devam etmektedirler (9). GSBL üreten *E. coli* suşları nozokomiyal enfeksiyonların önemli nedenlerindedir. GSBL üreten mikroorganizmalara karşı beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak mikroorganizmalarda yüksek oranda beta-laktamaz yapımı, özellikle inhibitör dirençli beta-laktamazların varlığı veya porin defekti olması gibi durumlarda etkisiz kalabilmektedirler. AmpC indüklenebilir beta-laktamazlara, beta-laktamaz inhibitörleri etkili değildirler. Bu durum beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitörleri ile tedavi sırasında başarısızlığa neden olabilmektedir (11). Aynı zamanda GSBL üreten bakteriler, diğer birçok antimikrobik ajana karşı da direnç geliştirmektedirler. Bu nedenle GSBL üreten patojenlerde hemen hemen tek tedavi seçeneği karbapenemlerdir (12). Bu durumda dirençli bakterilere karşı etkili daha yeni ve daha güçlü antibiyotiklere gereksinim olmuştur.

Glisilsiklinler, yapısal olarak bir tetrasiklin analogu olarak 1993 yılında keşfedilmiştir (4). Bir minosiklin türevi olan tigesiklin, FDA tarafından onaylanan glisilsiklin grubundan ilk antibiyotiktir (4,6). Tigesiklin, yapısal olarak tetrasiklinlere benzerlik göstermesine karşın, tetrasikline karşı bakterilerin geliştirdikleri, dirençte önemli olan efluks pompaları ve ribozomal korunma gibi, iki önemli direnç mekanizmasından etkilenmemektedir (4,6,13,14). Bir minosiklin türevi olan tigesiklin, pek çok gram pozitif ve gram negatif bakteriye karşı gösterdiği etkinlik nedeniyle önemli bir yere sahip olacağı izlenimi vermektedir (14). Tigesiklin enterik gram negatif bakteriler ve non -fermentatif bakteriler dahil bir çok gram negatif bakteriye karşı çok iyi in vitro etkinliğe sahiptir (5)

Tigesiklinin çeşitli bakterilere in vitro etkinliği ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (12-18). Hoban ve arkadaşları (19), yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada GSBL üreten ve üretmeyen *E. coli* suşlarının tümünde tigesikline karşı %100 duyarlılık tespit etmişlerdir. Garau (15) yaptığı çalışmada GSBL üreten *E. coli* suşlarında % 97.5 oranında duyarlılık tespit etmiştir. Canigia ve arkadaşları (10) tarafından Arjantin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada *E. coli* suşlarında tigesikline duyarlılığı %100 olarak bulmuşlardır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan çeşitli bakterilerde tigesiklin duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada *E. coli* suşlarının tamamının tigesikline duyarlı

olduğu görülmüştür (18). GSBL üreten *E. coli* suşlarında tigesiklin duyarlılığının test edildiği birçok in vitro çalışmada, tigesiklinin bu suşlarda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (12,13, 16,17). Bizim çalışmamızda da, tigesiklinin hem GSBL üreten, hem de üretmeyen *E. coli* suşlarına karşı etkili olduğu tespit edildi. Bu sonuç yapılmış diğer çalışmalarla da uyumlu bulundu.

Tigesiklin duyarlılığının test edilmesinde sıklıkla MİK belirleyen (E-test, broth mikrodilüsyon, agar dilüsyon gibi) yöntemler kullanılmıştır (9,12,13,14,17). Aslan ve arkadaşları (20) yaptıkları çalışmada GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında tigesiklinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 0.38 µg/ml ve 1 µg/ml bulmuşlar ve tüm suşları duyarlı olarak değerlendirmişlerdir. Deniz ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışmada *E. coli* suşlarında tigesiklinin MİK değerlerini 0.75-1 µg/ml arasında bulmuşlar ve tümünü duyarlı olarak değerlendirmişlerdir. Canigia ve arkadaşları (10) tigesikline karşı duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile test etmişler ve *E. coli* suşlarının tamamını, *K. pneumoniae* suşlarının %87.6'sını ve *Acinetobacter* suşlarının ise %92.6'sını duyarlı olarak bulmuşlardır. Disk difüzyon yönteminin rutin uygulamalarda kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle tercih edilebileceğini ve bu yöntemle dirençli bulunan suşların MİK yöntemleri ile doğruluğunun test edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Araj ve arkadaşları (16) disk difüzyon testi ile *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Acinetobacter* suşlarını test etmişler ve *E. coli* suşlarını %100, *K. pneumoniae* suşlarını %81 ve *Acinetobacter* suşlarını %98 duyarlı bulmuşlardır. Çalışmamızda, tigesiklin duyarlılığı hem E-test yöntemi ile hem de disk difüzyon metodu ile test edildi. E-test yöntemi ile GSBL pozitif *E. coli* suşlarında MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.125

µg/ml ve 0.38 µg/ml bulundu. GSBL negatif *E. coli* suşlarında ise bu değerler sırasıyla 0.125 µg/ml ve 0.25 µg/ml olarak saptandı. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, her iki yöntemle *E. coli* suşlarının tamamı tigesikline karşı duyarlı olarak bulundu. Disk difüzyon yöntemi rutin laboratuvar uygulamalarında, basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğundan sık tercih edilmektedir. MİK belirleyen diğer testler hem daha yorucu hem de zaman alıcı metotlardır. Broth mikrodilüsyon yönteminde besiyerinin taze olmasının önemli olduğu, aksi takdirde yanlış MİK değerlerinin elde edilebileceği bildirilmiştir (2). E- test yöntemi, disk difüzyon yöntemine göre maliyeti daha yüksek bir yöntemdir. Bu nedenle tigesikline karşı duyarlılığın tespit edilmesinde disk difüzyon yöntemi tercih edilebilir gibi gözükmektedir. Fakat disk difüzyon testi sonuçlarının MİK yöntemleri ile uyumluluğunu gösteren daha geniş kapsamlı destekleyici çalışmalara gereksinim vardır.

Tigesiklin, geniş etki alanı, önemli yan etkilerinin olmayışı ve direnç sorunu nedeniyle tedavisinde sıkıntılar yaşanan ve hastanede yatırılarak tedavisi gereken komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda iyi bir seçenek olarak görülmektedir (2,12,18). Yapılacak daha fazla sayıda çalışma ile başka endikasyonlarda da kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Tigesiklin, klinik uygulamalarda sorun yaratan GSBL üreten *E. coli* suşlarında etkili olması nedeniyle ümit verici bir antibiyotik olma özelliğindedir. Tigesikline karşı duyarlılığın test edilmesinde, rutin laboratuvar uygulamalarında, disk difüzyon metodunun kullanılabilmesi kanısındayız. Ancak bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı klinik çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

İletişim / Correspondence

Nural Cevahir
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Morfoloji Binası 2.kat Kınıklı/DENİZLİ
Tel: 0258 296 2482
e-mail: cevahir@pau.edu.tr

Kaynaklar

1. Topçu Willke A. Tigesiklin (K-6). 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Program ve Özet Kitabında. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2008: 53-9.
2. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. J Antimicrob Chemother 2008; 62:895-904.
3. Arman D. Dirençli gram pozitif kok enfeksiyonları: kullanımdaki tedavi seçenekleri. ANKEM Derg 2008; 22:287-96.
4. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycylycline antimicrobial agent. Clin Ther 2006; 28:1079-106.
5. Ulusoy S. Tigesiklin. ANKEM Derg 2006; 20:117-9.
6. Çalık N, Akova M. Tigesiklin. ANKEM Derg 2007; 21:29-33.
7. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1997.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Antimikrobik Duyarlılık testleri için uygulama standartları. Onsekizinci Bilgi Eki, M100-S18. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008.
9. Naesens R, Ursi JP, Van Schaeren J, Jeurissen A. In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from Belgian hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28:381-4.
10. Canigia LF, Kaufman S, Lanata L, Vay C, Giovanakis M, Bantar C and the Argentinean Tigecycline Surveillance Group. Multicenter study to assess the in vitro activity of tigecycline by disk diffusion test against clinical isolates from Argentina. Chemotherapy 2009; 55:20-7.
11. Ramphal R, Ambrose PG. Extended spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. Clin Inf Dis 2006; 42:164-72.
12. Sorlozano A, Gutierrez J, Salmeron A, et al. Activity of tigecycline against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Granada, Spain. Intern J Antimicrob Agents 2006; 28:532-6.
13. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Coque TM, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and in vitro activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2695-9.
14. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52:203-8.
15. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. Clin Microbiol Infect 2008; 14:198-202.
16. Araj GF, Ibrahim GY. Tigecycline in vitro activity against commonly encountered multidrug-resistant gram-negative pathogens in a Middle Eastern country. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 62:411-5.
17. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 3989 gram-negative and gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program;2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52:173-9.
18. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Potency and spectrum of tigecycline tested against an international collection of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections (2000-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52:195-201.
19. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 6792 gram-negative and gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52:215-27.
20. Arslan U, Işık F, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in vitro aktivitesi. ANKEM Derg 2006; 20:199-201.
21. Deniz İ, Hoşgör-Limoncu M. Tigesiklinin florokinolonlarla kombinasyonunun invitro etkinliği. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38:100-5.

