

Acinetobacter Enfeksiyonlarında Dirençle İlgili Değişen Tanımlamalar ve Dirençte Güncel Durum

Havva TÜNAY, Tuna DEMİRDAL, Neşe DEMİRTÜRK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Acinetobacter türleri, son yıllarda, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara yol açan önemli patojenlerdendir. Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Antimikrobik direnci tanımlamak için tıbbi literatürlerde “multi drug resistance (MDR)”, “pan drug resistance (PDR)”, “extreme drug resistance (XDR)” ve “extensive drug resistance (XDR)” gibi çeşitli terimler kullanılmaktadır. Ancak, bu terimlerle ilgili standart bir tanım yoktur. Karbapenemler, kolistin ve tigesiklin; dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılan tedavi seçeneklerindedir. Ancak son yıllarda, bu antimikrobik ajanlara karşı da direnç oranlarında belirgin artış saptanmaktadır. Bu makalede literatürlerde kullanılan direnç tanımları ve güncel direnç durumu ele alınmıştır.

SUMMARY

Changing Definitions Related with the Resistance of *Acinetobacter* Infections and Current Condition in the Resistance

Acinetobacter species have emerged in recent years as an important pathogenic cause of nosocomial infections, particularly in intensive care units. There are many studies about resistant *Acinetobacter* infections. To define antimicrobial resistance in the medical literature terminologies such as “multi drug resistance (MDR)”, “pan drug resistance (PDR)”, “extreme drug resistance (XDR)” and “extensive drug resistance (XDR)” have been used. However there are currently no internationally accepted terms for definitions. Carbapenems, colistin and tigecycline are the choice of antibiotics for the treatment of serious *Acinetobacter* infections. According to the available multi-centre surveillance studies, the prevalence of *Acinetobacter* spp. isolates resistant to these antibiotics is increasing. In this article different definitions about the resistance and current resistance terminologies have been analyzed.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter*, direnç, enfeksiyon

Key words: *Acinetobacter*, resistance, infection

GİRİŞ

Dirençli *Acinetobacter* türleri, son yıllarda, özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonların en önemli etkenleridir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da *Acinetobacter* türleri en sık saptanan etkenler arasında yer almaktadır⁽¹⁾. Non-fermentatif, hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, gram pozitif kokobasillerdir. Ciddi seyirli enfeksiyonlara sık yol açan ve en fazla antibiyotik direnci saptanan tür *Acinetobacter baumannii*'dir⁽²⁾. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), kan dolaşımı enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, menenjit ve endokardit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır⁽³⁾. Uzamış hastanede kalış süresi, altta yatan hastalıklar, mekanik ventilasyon, cerrahi tedavi, inva-

zif girişimler, yetersiz ve uygunsuz antibiyotik tedavisi bilinen risk faktörleridir⁽⁴⁾. *A. baumannii*'nin kuru yüzeylerde *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan daha uzun süre canlı kalabildiği saptanmıştır. *A. baumannii* aynı zamanda inguinal ve aksiller bölgeler başta olmak üzere derinin normal bakteri florası içinde ve sağlıklı kişilerde oral kavite, solunum yolları ve gastrointestinal sistemde yer almaktadır. Ancak, taşıyıcılık oranı hastanede yatan hastalarda daha fazla görülmektedir. Hastane personelindeki kalıcı taşıyıcılık ve çevresel kontaminasyonlar salgınlara yol açmaktadır. Ayrıca, son yıllarda bu patojenin antimikrobik ajanlara artmış direnci de salgınlarda artışa neden olmaktadır⁽⁵⁾.

Alındığı tarih: 07.09.2012

Kabul tarihi: 07.10.2012

Yazışma adresi: Havva Tünay, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyon

e-posta: havvatunay80@yahoo.com.tr

DİRENÇ TANIMLAMALARI

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, direnç mekanizmaları, risk faktörleri, tedavi seçenekleri ve etkinliği ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında antimikrobik direnci tanımlamak için “multi-drug resistance (MDR)”, “pan-drug resistance (PDR)”, “extreme-drug resistance (XDR)” ve “extensive-drug resistance (XDR)” gibi çeşitli terimler kullanılmaktadır. Ancak, bu terimler ile ilgili kabul görmüş ulusal standart bir tanım yoktur ve tıbbi literatürlerde farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. Farklı bölgelerde dirençli izolat oranlarındaki değişiklikler ve aynı zamanda yeni potent antimikrobik ajanların kullanıma girmesiyle direnç tanımlamaları sürekli değişmektedir. Bu, hekimler ve araştırmacılar arasında bir dizi kargaşaya neden olabilecek önemli bir sorundur. Tüm dünyada kabul görmüş tek tip bir tanımlama olması gerektiği düşünülmektedir. Bu nedenle son zamanlarda tıbbi literatürlerde kullanılan MDR, PDR ve XDR direnç terimleri ile ilgili çeşitli tanımlamaların gözden geçirilmesi yararlı olacaktır.

2006 ve 2011 yılları arasında yapılan çalışmalar incelendiğinde, zamanla mikroorganizmaların farklı direnç mekanizmaları geliştirmesi ve mevcut antimikrobik ajanlara karşı direnç kazanmasına bağlı olarak MDR, PDR ve XDR direnç terimleri ile ilgili tanımların da değiştiği gözlenmektedir. İlk yıllarda yapılan çalışmalarda MDR terimi mevcut antibiyotiklerin en az birine direnç şeklinde tanımlanmıştır⁽⁶⁾. İlerleyen yıllarda direnç oranlarında artışa bağlı olarak MDR terimi mevcut antibiyotiklerin üçten fazlasına direnç ve hatta bazı çalışmalarda kolistin ve tigesiklin hariç mevcut antimikrobik ajanlara direnç olarak tanımlanmıştır⁽⁷⁻¹⁰⁾. Ancak, PDR teriminin kullanılmaya başlanmasıyla, direnç tanımlamaları yeniden şekillenmiştir. MDR terimi mevcut antibiyotiklerin üçten fazlasına direnç, PDR terimi ise mevcut tüm antibiyotiklere direnç şeklinde tanımlanmıştır⁽¹¹⁻¹²⁾. Yeni antimikrobiklerin kullanıma girmesi ve mikroorganizmaların bunlara karşı direnç geliştirmesi nedeniyle “extreme drug resistance (XDR)” terimi gündeme gelmiştir. PDR terimi kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler hariç tüm antibiyotiklere direnç şeklinde tanımlanırken XDR terimi ise tüm mevcut antimikrobik ajanlara direnç şeklinde tanımlanmıştır⁽¹³⁻¹⁷⁾. Ancak, bazı yazarlara göre “pan” terimi Yunan dilinde her şey,

hepsi veya tüm sözcükleri ile aynı anlamlarda kullanılmakta ve aynı şekilde bu İngilizce dâhil diğer dillerde de aynı anlamda kullanılmaktadır. Bu nedenle “extreme” teriminin pan terimi ile aynı anlamda kullanılmaması gerektiği düşünülerek direnç tanımlamalarına “extensive drug resistance (XDR)” terimi ilave edilmiştir. Buna göre “extensive drug resistance (XDR)” terimi bir ya da iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere direnç ve PDR terimi ise mevcut tüm antibiyotiklere direnç şeklinde tanımlanmıştır⁽¹⁸⁻²²⁾.

ANTİBİYOTİK DİRENÇ VE TEDAVİ

Karbapenemler, dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan tedavi seçeneğidir. Ancak, dünyanın pek çok yerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda karbapenemlere karşı *Acinetobacter*’lerde direncin yavaş da olsa yayılmaya başladığı bildirilmektedir⁽²³⁾. Avrupa genelinde yapılan ülkemizin de içinde bulunduğu 11 ülkeden 37 merkezin katıldığı MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) surveyans çalışmasında, 1997 -2000 yılları arasında imipenem ve meropenem direnç oranları %16 ve %18 oranında bulunmuştur. 2006 yılında yapılan 12 ülkeden 40 merkezin katıldığı MYSTIC 2006 çalışmasında ise direnç oranları %42,5 ve %43,4 oranında bulunmuş olup, direnç oranlarında belirgin artış saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Türkiye’den 13 merkezin katıldığı ve 2007 yılı izolatlarının değerlendirildiği HİTIT-2 surveyans çalışmasında ise, imipenem direnci %55 olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾. Ancak, değişik merkezlere göre direnç oranlarının oldukça farklılık gösterdiği, katılan merkezlerin bazılarında karbapenemlere direnç oranlarının %80 gibi yüksek değerlerde saptandığı gözlenmiştir.

Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, %70 oranlarında karbapenem direnci saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerimizde izole edilen *Acinetobacter* türlerinin klonal olarak birbirleriyle ilişkili suşlar olabileceği, bunun nedeni olarak düşünülmektedir ve moleküler tiplendirme yöntemleriyle bu ilişkiyi kesin olarak tespit etmek olası olabilir^(25,26). Çin’de 12 farklı hastanenin katıldığı MARS (The Military Antimicrobial Resistance Surveillance) surveyans çalışmasında da, karbapenemlere çok yüksek oranda direnç saptanmıştır (%75-100)⁽²⁷⁾. İtalya’da bir yoğun bakım ünitesindeki MDR *A. baumannii* salgını sırasında yapılan çalışmada ise tüm izolatlar karbape-

nemlere dirençli bulunmuştur ⁽²⁸⁾.

Kolistin ve tigesiklin de MDR ve PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılabilir sonuçları yüz güldürücü alternatiflerdir. Ancak, ne yazık ki bunlara karşı da direnç bildirilmiştir. Bazı Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda %2-3 oranlarında kolistine dirençli suşlarla karşılaşmıştır. Yakın zamanda Almanya'da yapılan bir sörveyans çalışmasında, kolistin direnç oranı %2,8'iken, tigesiklin direnç oranı %6 olarak bulunmuştur ⁽¹⁹⁾. Türkiye'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, kolistine %5 oranında direnç saptanırken, tigesikline %16 oranında direnç saptanmıştır ⁽²⁶⁾.

Dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Kombine antibiyotik kullanımını özellikle yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonların tedavisinde, dirençli suşlara karşı sinerjistik etki sağlanmasında, ilaçların doza bağlı toksisitesinin azaltılmasında ve polimikrobik enfeksiyonların tedavisinde prognozu etkileyen olumlu bir faktör olarak değerlendirilmektedir ⁽²⁹⁾. En sık kullanılan kombinasyonlar, düşük direnç oranları ve in vitro sinerji göstermesinden dolayı imipenem-amikasin'dir. İmipenem-siprofloksasin kombinasyonunun in vitro ve in vivo aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Sefoperazon-sulbaktam kombinasyonu *A. baumannii*'ye oldukça etkilidir. Ancak, MDR gösteren özellikle de karbapenemlere dirençli izolatların artması ile *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi zorlaşmıştır. Çok ilaca dirençli *A. baumannii* için yapılan in vitro çalışmalarda kolitsin-imipenem veya kolitsin-rifampisin; kolitsin-imipenem-rifampisin; sulbaktam-rifampisin veya sulbaktam-kinolon kombinasyonlarının artmış etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Klinik çalışmalarda ise kolitsinin; karbapenem, aminoglikozid, kinolon veya florokinolonu içeren antibiyotiklerden biri veya daha fazlasının kombinasyonları ile tedavi edilmiş olgular bildirilmiştir. Kombine kullanımın etkilerinin değerlendirilmesinde polimiksinlerin etkisi imipenemin aktivitesini değiştiren dış membran permeabilitesini artırma ile ilişkili bulunmuştur. Sulbaktamın tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyonu özellikle *A. baumannii*'nin penisilin bağlayıcı proteinlere tutunma etkisindedir ⁽³⁰⁾. Son yıllarda geliştirilen bir gliklisiklin türevi olan tigesiklin in vitro çalışmalarda oldukça duyarlı bulunmakta olup, tedavide yeni bir seçenektir. Çok çeşitli kombi-

nasyonlarının dirençli enfeksiyonların tedavisinde in vitro başarılı olabildiği gösterilmiştir. Klinik kullanım konusunda ise yeterli veri bulunmamakla birlikte, ülkemizde yapılan bir çalışmada tigesiklin içeren kombinasyon tedavisi ile başarıyla tedavi edilen olgular bildirilmiştir ⁽³¹⁻³³⁾.

SONUÇ

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları tedavisi güç olan hem endemik nozokomiyal enfeksiyonların hem de epidemik salgınların en önemli nedenidir. *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda direnç oranları hızla artarken, yeni antimikrobik ilaç üretimi bu hıza erişememektedir. MDR enfeksiyonları için günümüzde etkili tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ancak, PDR ve XDR enfeksiyonlarının tedavisi güç olmakta ve yeni üretilecek olan antimikrobiklere gereksinim duyulmaktadır.

Sonuç olarak, dirençli *Acinetobacter* türlerinin herkes tarafından kabul edilecek ortak bir tanımlamayla belirtilmesi için bir uzlaşma sağlanmalıdır. Bu konuda uluslararası kuruluşların birlikte çalışması gerekmektedir. Ayrıca bu dirençli mikroorganizmaların hastane ortamında yayılımının önlenmesi için, enfeksiyonlarla ilişkili olan risk faktörleri ve in vitro duyarlılık profilleri sürekli takip edilerek antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı önlenmeli ve etkili tedavi protokolleri belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arman D. Yoğun bakımda gram negatif bakteri sorunu. *Ankara Derg* 2009; 23(Ek 2):E148-56.
2. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:106-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.013> PMID:18571905
3. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect* 2009; 73:143-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.06.007> PMID:19716203
4. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*. Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1254-63. <http://dx.doi.org/10.1086/529198> PMID:18444865
5. Chan PC, Huang LM, Lin HC, et al. Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:423-9. <http://dx.doi.org/10.1086/513120> PMID:17385148
6. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*

- species. *Clin Infect Dis* 2006; 43(suppl 2):S43-8.
http://dx.doi.org/10.1086/504476
PMid:16894514
7. **Al Jarousha AM, El Jadba AH, Al Afifi AS, El Qouga IA.** Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Int J Infect Dis* 2009; 13:623-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.08.029
PMid:19144555
 8. **Enoch DA, Summers C, Brown NM, et al.** Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Cambridge, UK. *J Hosp Infect* 2008; 70:109-18.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2008.05.015
PMid:18701189
 9. **Wybo I, Blommaert L, De Beer T, et al.** Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. *J Hosp Infect* 2007; 67:374-80.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2007.09.012
PMid:18023922
 10. **Liao CH, Sheng WH, Chen YC, Hung CC, Wang JT, Chang SC.** Predictive value of the serum bactericidal test for mortality in patients infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Hosp Infect* 2007; 55:149-57.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2007.01.015
PMid:17376533
 11. **Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK, Vartzili S, Nikita D, Michalopoulos A.** Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:450-4.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.05.016
PMid:18768302
 12. **Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyn C, Warren DK, Fraser VJ.** A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study. *Clin Infect Dis* 2008; 47:760-7.
http://dx.doi.org/10.1086/591134
PMid:18684100
 13. **Apisarnthanarak A, Mundy LM.** Mortality associated with pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in Thailand. *Am J Infect Control* 2009; 37:519-20.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.10.024
PMid:19643284
 14. **Grosso F, Qinteria S, Peixe L.** Emergence of an extreme-drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* carrying bla_{OXA-23} in a patient with acute necrohaemorrhagic pancreatitis. *J Hosp Infect* 2010; 75:82-3.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2010.01.007
PMid:20303617
 15. **Paterson DL, Doi Y.** A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1179-81.
http://dx.doi.org/10.1086/522287
PMid:17918079
 16. **Paterson DL, Lipman J.** Returning to the pre-antibiotic era in the critically ill: the XDR problem. *Crit Care Med* 2007; 35:1789-91.
http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000269352.39174.A4
PMid:17581370
 17. **Falagas ME, Karageorgopoulos DE.** Pan-drug resistance (PDR), extensive-drug resistance (XDR), and multi-drug resistance (MDR) among gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1121-2.
http://dx.doi.org/10.1086/528867
PMid:18444833
 18. **Souli M, Galani I, Giamarellou H.** Emergence of extensively drug-resistant pan-drug-resistant gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13:pii:19045.
PMid:19021957
 19. **Liang W, Liu X, Huang J, Zhu DM, Li J, Zhang J.** Activities of colistin and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. *BMC Infect Dis* 2011; 11:109.
http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-109
PMid:21521536 PMCID:PMC3098177
 20. **Kuo SC, Chang SC, Wang HY, et al.** Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis* 2012; 12:200.
http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-200
PMid:22929085 PMCID:PMC3462144
 21. **Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan-drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-81.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
PMid:21793988
 22. **Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B.** Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg* 2009; 23:127-32.
 23. **Gür D, Hascelik G, Aydın N, et al.** Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother* 2009; 21:383-9.
PMid:19622455
 24. **Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü EE ve ark.** Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının Etest yöntemiyle araştırılması. *Klinik Derg* 2009; 22:48-51.
 25. **Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş.** Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç. *Ankem Derg* 2011; 25:35-41.
 26. **Yan ZQ, Shen DX, Cao JR, et al.** Susceptibility patterns and molecular epidemiology of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strains from three military hospitals in China. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:269-73.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.016
PMid:20036519
 27. **Gonsales G, Gramigni E, Zamidei L, Bettocchi D, De Gaudio AR.** A multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in intensive care unit: antimicrobial and organizational strategies. *J Critical Care* 2011; 26:453-9.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrr.2010.12.016
PMid:21439763
 28. **Gazi H, Tünger Ö, Vural Ş, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S.** Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37:11-4.
 29. **Rahal JJ.** Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43(suppl 2):S95-9.
http://dx.doi.org/10.1086/504486
PMid:16894522
 30. **Arroyo LA, Mateos I, González V, Aznar J.** In vitro activities of tigecycline, minocycline, and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1295-6.
http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01097-08
PMid:19075049 PMCID:PMC2650555
 31. **Mezzatesta ML, Trovato G, Gona F, et al.** In vitro activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7:4.
http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-7-4
PMid:18261233 PMCID:PMC2275293
 32. **Tutuncu EE, Kuscu F, Gurbuz Y, Ozturk B, Haykir A, Sencan I.** Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Int J Infect Dis* 2010; 14(suppl 3):S224-6.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.07.022
PMid:19962335
 33. **Dal T, Dal MS, Ağır İ.** *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Van Tip Derg* 2012; 19:137-48.