

# Klinik Örneklerden İzole Edilen Çoğul Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Kolistin, Polimiksin B ve Tigesiklinin İn Vitro Etkinliği †

Lütfiye ÖKSÜZ, Nezahat GÜRLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** *Acinetobacter baumannii* doğada yaygın olarak bulunmakta ve sert yüzeylerde uzun süre yaşamanı sürdürebilmekte-dir. Farklı antibiyotik sınıflarına direnç kazanma yeteneğine sahip olup, bu özellik çoğul direnç olarak tanımlanır ve tedavi seçeneklerini kısıtlar. Son 10 yıldır çoğul dirençli *A. baumannii* (MDRAB) suşları artan şekilde bildirilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada da, son dört yılda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 75 MDRAB suşunun kolistin, polimiksin B ve tigesiklini kapsayan çeşitli antibiyotiklere in vitro aktiviteleri değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Suşların tanımlanması otomatik sistemlerle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık deneyleri kolistin, polimiksin B ve tigesiklin için Etest, diğer antibiyotikler için disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Tigesiklin için MİK değerlerini yorumlamada Food and Drugs Administration (FDA) kriterleri, diğer antibiyotikler için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri esas alınmıştır.

**Bulgular:** Suşların tamamı MDRAB olarak tanımlanmış ve tamamı en az üç antibiyotik sınıfına dirençli, %95'i de en az bir karbapeneme dirençli olarak bulunmuştur. Tüm suşlar kolistin ve polimiksin B'ye duyarlı bulunmuştur. Suşların %60'ı ampisilin-sulbaktam, amikasin, imipenem üçlüsüne dirençli bulunmuştur. Suşların üçü imipenem ve meropenemden yalnızca birine duyarlı, dördü her ikisine de duyarlı ve kalanı (%91) ise her iki karbapeneme de dirençli bulunmuştur. Suşların 46'sı (%61) tigesikline duyarlı, 27'si (%36) orta duyarlı ve ikisi (%3) dirençli bulunmuştur. Karbapenemlere dirençli suşların %38'i tigesikline dirençli veya orta duyarlı bulunmuştur. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklin için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0.19-0.50µg/ml; 0.38-0.50µg/ml; 2-3µg/ml olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** MDRAB suşlarında kolistin ve polimiksin B'nin, tigesikline göre daha iyi in vitro aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Tigesikline direncin görülmeye başlanması, gelecekte direncin artacağı endişesini ortaya çıkarmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii*, tigesiklin, kolistin

## SUMMARY

**In Vitro Activity of Colistin, Polymyxin B and Tigecycline in Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Clinical Specimens**

**Objective:** *Acinetobacter baumannii* strains are widely distributed in the nature and can survive a long period on hard surfaces. Most of them have the ability to acquire resistance to different classes of antibiotic and such strains are defined as multi-drug resistant *A. baumannii* (MDRAB) which exhibit limited treatment options. MDRAB strains have been reported increasingly during the last decade. In this study, in vitro activities of 75 MDRAB strains isolated from various clinical samples in the last four years were evaluated against various antibiotics, including colistin, polymyxin B and tigecycline.

**Materials and Methods:** Identification of the strains was performed by automated systems. Antibiotic susceptibility tests were evaluated according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria, except for tigecycline. Minimal Inhibitory Concentration (MIC) values for tigecycline were interpreted according to Food and Drug Administration (FDA) criteria.

**Results:** All of the strains were identified as MDRAB. According to antibiotic susceptibility testing, all strains were found to be resistant to at least three antibiotic classes and 95% of them were resistant to at least one of the carbapenems. All strains were susceptible to colistin and polymyxin B. Sixty percent of the strains were found to be resistant to ampicillin-sulbactam, amikacin, imipenem triplet. Three of all strains were susceptible to either imipenem or meropenem, four of them were susceptible to both of them and the rest (91%) were resistant to carbapenems. Forty six (61%) of the strains were susceptible to tigecyclin, 27 (36%) were moderately susceptible, and two (3%) were resistant. Among the carbapenem resistant strains 38% were found to be resistant or moderately susceptible to tigecycline. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values for colistin, polymyxin B and tigecycline were found to be 0.19-0.50µg/ml, 0.38-0.50µg/ml, and 2-3µg/ml, respectively.

**Conclusion:** It was found that colistin and polymyxin B had better in vitro activity than tigecyclin in MDRAB strains. Emergence of resistance to tigecycline among MDRAB strains seems to be a major concern about the increasing resistance problem that might develop in the future.

**Key words:** Multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, tigecycline, colistin

**Alındığı tarih:** 09.06.2011

**Kabul tarihi:** 04.10.2011

**Yazışma adresi:** Lütfiye Öksüz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

**e-posta:** loksuz34@yahoo.com

†Bu çalışmanın bir kısmı "25. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM)" Kongresi'nde ve bir kısmı "8th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR)" Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur. (18 Nisan-2 Mayıs 2010 KKTC) ve (6-8 Nisan 2011 Seul Kore)

## GİRİŞ

*Acinetobacter* cinsi bakteriler, 1980'li yıllardan itibaren hastane enfeksiyonu etkenleri arasında yer almakta ve son 30 yılda tüm dünyada ciddi bir sorun oluşturmaktadır <sup>(1,2)</sup>. *Acinetobacter* türleri arasında *Acinetobacter baumannii*; antibiyotiklere çoğul dirençli suşları içermesi ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan enfeksiyon salgınlarından sorumlu olması nedeniyle tıbbi öneme sahip fırsatçı bir patojendir <sup>(3)</sup>. *A. baumannii*, dış ortam koşullarına dirençli olup, cansız yüzeylerde bile uzun süre canlılığını sürdürebilmektedir. Özellikle antibiyotiklerin daha çok kullanıldığı hematoloji, onkoloji servisleri ve yoğun bakımlarda salgınlara ve ciddi enfeksiyonlara (bakteriyemi, pnömoni, menenjit, üriner sistem enfeksiyonu, yara enfeksiyonu) neden olmaktadır <sup>(4)</sup>. Son on yıldır antimikrobik ajanların fazla kullanımının sonucu olarak çoğul dirençli *A. baumannii* (MDRAB) suşları artan şekilde bildirilmeye başlanmış olup bu durum tedavide önemli sorunlara yol açmaktadır <sup>(4,5)</sup>.

Bu çalışmada, son dört yılda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 75 MDRAB suşunun antibiyotiklere duyarlılığı incelenmiş ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 75 *Acinetobacter* suşu kullanılmıştır. Bakteri tanımlaması klasik yöntemlerle yapılmış, tür tanısı için otomatik tanımlama sistemleri (VITEK 2 ve API ID 32GN, bioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri; kolistin, polimiksin B ve tigesiklin için Etest (bioMerieux, Fransa), diğer antibiyotikler için [ampisilin+sulbaktam (10/10µg), seftazidim (30µg), imipenem (10µg), meropenem (10µg), gentamisin (10µg), tobramisin (10µg), amikasin (30µg), trimetoprim-sulfametoksazol (1.25/23.75µg), siprofloksasin (5µg), levofloksasin (5µg), minosiklin (30µg), doksisisiklin (30µg), piperasilin+tazobaktam (100/10 µg) (Oxoid, İngiltere)] disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık deneylerinde elde edilen inhibisyon zonları ve minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'a göre yorumlanmıştır <sup>(6)</sup>. Tigesiklin duyarlılık testi için taze hazır-

lanmış (<12 saat) Mueller Hinton Agar besiyeri kullanılmıştır. Tigesiklin için MİK değerleri CLSI'da yer almadığından üretici firma önerileri doğrultusunda "US Food and Drugs Administration (FDA)"a göre değerlendirilmiş ve MİK≤2µg/ml olan suşlar tigesikline duyarlı, 4µg/ml olan suşlar orta duyarlı, ≥8µg/ml olan suşlar dirençli olarak değerlendirilmiştir. Kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır. *Acinetobacter* türlerine potansiyel etkili en az iki antibiyotik sınıfına dirençli olan suşlar "çoğul dirençli" olarak kabul edilmiştir <sup>(7)</sup>.

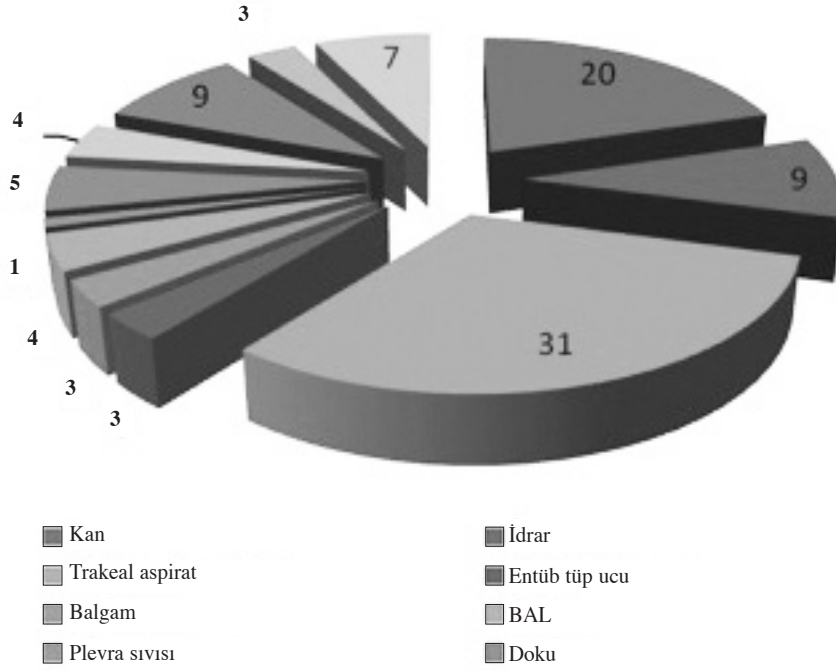
## BULGULAR

Çalışmada kullanılan suşların tamamı otomatik sistemlerle *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır. *A. baumannii* izole edilen hastaların 22'sinin (%29) çocuk, kalanının yetişkin olduğu, 16 (%21) hastanın yoğun bakım ünitelerinde yattığı belirlenmiştir. Suşların 34'ü (%45) solunum yolu enfeksiyonu, 12'si (%16) cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, 15'i (%20) bakteriyemi, beşi (%7) intra-abdominal enfeksiyon, yedisi (%9) üriner sistem enfeksiyonu olan hastalardan ve ikisi (%3) BOS'dan izole edilmiştir.

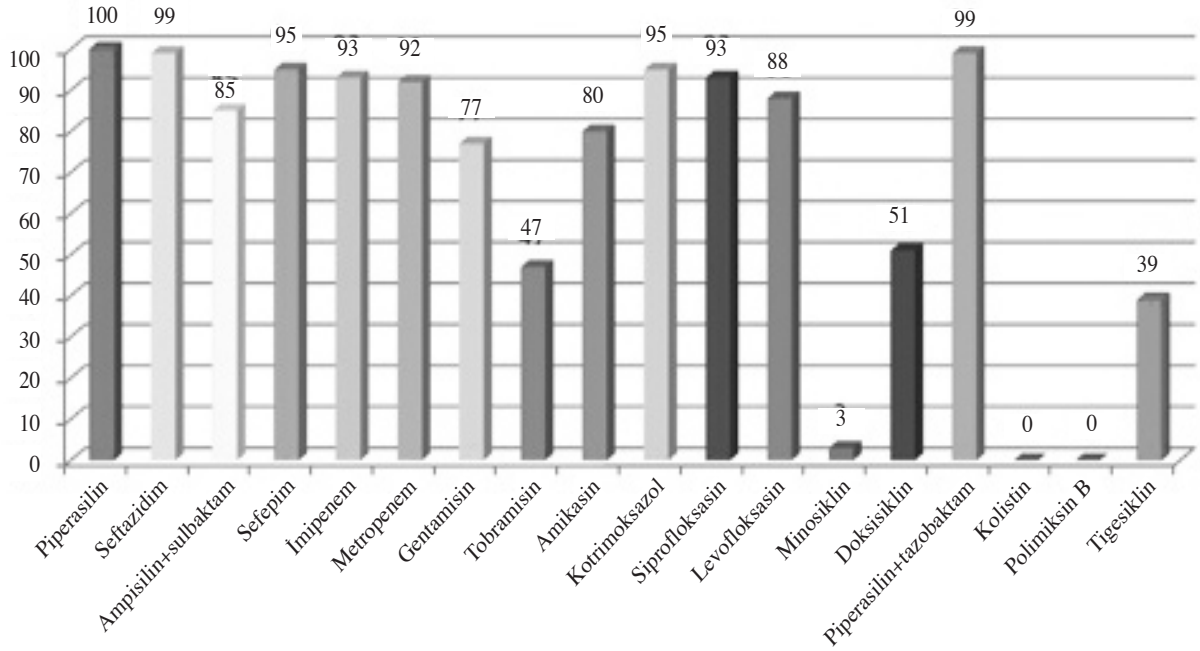
Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre suşların tümü en az üç antibiyotik sınıfına dirençlidir. Tüm suşlar kolistin ve polimiksin B'ye duyarlı bulunmuştur. MDRAB suşlarının %60'ı ampisilin+sulbaktam, amikasin ve imipenem üçlüsüne dirençli bulunmuştur. Suşların üçü imipenem ve meropenemden yalnızca birine duyarlı, dördü her ikisine de duyarlı ve 68'i (%91) her iki karbapeneme de dirençli bulunmuştur. Karbapenemlere dirençli 68 suşun 26'sı (%38) tigesikline dirençli ya da orta duyarlı bulunmuştur. MDRAB suşlarından ikisinin tigesiklin, kolistin ve polimiksin B dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli olduğu bulunmuştur. Bu suşların her ikisi de idrar örneklerinden izole edilmiştir. MDRAB suşlarının 46'sının (%61) tigesikline duyarlı, 27'sinin (%36) orta duyarlı ve ikisinin (%3) dirençli (MİK: 12 ve

**Tablo 1. Suşların kolistin, polimiksin B ve tigesiklin için MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri ve MİK aralıkları (µg/ml).**

Antibiyotikler	MİK <sub>50</sub> (µg/ml)	MİK <sub>90</sub> (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)
Kolistin	0.19	0.50	0.032-1
Polimiksin B	0.38	0.50	0.064-1.5
Tigesiklin	2	3	0.125-24



Grafik 1. *A. baumannii* suşlarının izlendiği klinik örnekler ve oranları (%).

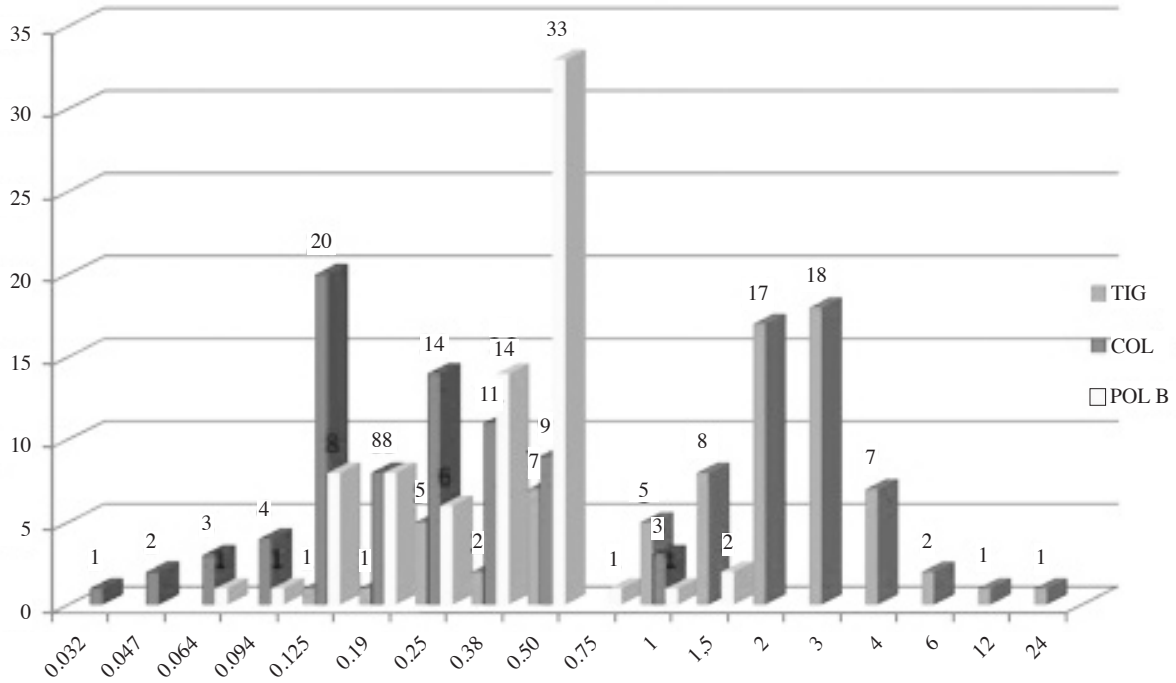


Grafik 2. *A. baumannii* suşlarında antibiyotiklere direnç (ve orta duyarlı) oranları (%).

24 $\mu$ g/ml) olduğu bulunmuştur.

Kolistin, polimiksin B ve tigesiklin için MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri ile MİK aralıkları Tablo 1'de, suşların izlendiği klinik örnekler ve yüzde oranları

Grafik 1'de, suşların antibiyotiklere direnç oranları Grafik 2'de, suşların tigesiklin, kolistin ve polimiksin B için MİK değerlerine göre suş sayıları Grafik 3'te gösterilmiştir.



Grafik 3. *A. baumannii* suşlarının tigesiklin, kolistin ve polimiksin B için MİK değerlerine göre dağılımı (n).

## TARTIŞMA

*Acinetobacter* türlerinin, çok sayıda nozokomiyal enfeksiyondan (bakteriyemi, sekonder menenjit ve üriner sistem enfeksiyonları) sorumlu olduğu ve yoğun bakım ünitesi hastalarındaki geç başlayan nozokomiyal pnömonide enfeksiyon etkeni olarak önemli rol oynadıkları bilinmektedir<sup>(8)</sup>.

*A. baumannii* suşlarına etkili antimikrobik sınıfları, anti-pseudomonal penisilinler, anti-pseudomonal sefalosporinler, monobaktamlar, aminoglikozidler, florokinolonlar, karbapenemler, polimiksinler, sulbaktam ve glisilsiklinleri kapsar. Ancak, çok sayıda araştırma, bu antibiyotik sınıflarına karşı yüksek oranda direnç oluştuğunu göstermektedir<sup>(9)</sup>. *Acinetobacter* cinsi bakterilerde direnç, beta laktamazların ve aminoglikozid modifiye eden enzimlerin üretimi, hedef molekülde değişiklik, dış membran proteininde değişiklik gibi mekanizmalarla gelişebilmektedir<sup>(8)</sup>. Geniş spektrumlu antimikrobik ajan (3. kuşak sefalosporin ve karbapenemleri kapsayan) kullanımının seçici baskısı, direnç oluşumunu ortaya çıkarmaktadır. Organizma ile önceden kolonize veya enfekte olan duyarlı hastaların varlığının yanı sıra, antimikrobik kullanımının seçici baskısının ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uymama gibi faktörlerin

birarada olmasının, MDRAB suşlarının varlığının devam etmesine yol açacağı belirtilmiştir. Hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitesinde yatış, mekanik ventilasyon, kolonizasyon baskısı, antimikrobik ajana maruz kalma, son zamanlarda uygulanan cerrahi ve alta yatan hastalığın ciddiyeti MDRAB ile kolonizasyon veya enfeksiyon için risk faktörleri olarak sıralanabilir<sup>(4)</sup>. Tüm antibiyotik gruplarına direnç gösteren bakteriler ise “pan-rezistan” olarak tanımlanmaktadır<sup>(1)</sup>.

Bu çalışmada *A. baumannii* suşlarının tamamı en az üç antibiyotik sınıfına dirençli, %95’i de en az bir karbapeneme dirençli olarak saptanmıştır. Bu, oldukça yüksek bir direnç oranıdır ve bu suşlarla enfekte hastaların tedavisini önemli oranda kısıtlamaktadır. Karbapenemlere dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır<sup>(5)</sup>. Bu nedenle, 1950’lerde klinik kullanımda olan fakat daha iyi tolere edilebilen ilaçların ortaya çıkmasıyla terk edilen polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) yeniden kullanılmaya başlanmıştır<sup>(4,10)</sup>. Polimiksinler, bakteriyel hücre membranını bozarak geçirgenliği artırıp hücre ölümüne yol açarak etki eder ve *Acinetobacter* suşlarına bakterisidal etkilidir<sup>(4)</sup>. Ancak, kritik hastalarda polimiksinlerin artan kullanımının hızlı bir şekilde

direnç oluşumuna yol açabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak, Güney Kore’de son zamanlarda yüksek oranda kolistin direnci bildirilmeye başlanmıştır <sup>(11)</sup>. Bu çalışmada kolistin ve polimiksin B’ye dirençli suşa rastlanmamış, karbapenemlere dirençli suşların %38’inin aynı zamanda tigesikline de dirençli ya da orta duyarlı olması nedeniyle, kolistin MDRAB suşları için en etkili antibiyotik olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada MDRAB suşlarının %45’inin solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilmesi ve hastaların %21’inin yoğun bakım ünitesinde yatıyor olması, özellikle nozokomiyal pnömone oynadıkları rolün önemini göstermesi açısından dikkat çekici bulunmuştur.

Tigesiklinin, *Acinetobacter* suşlarına iyi etkili olması nedeniyle MDRAB tedavisinde bir seçenek olabileceği bildirilmektedir; ancak gram negatif enfeksiyonlardaki klinik etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır <sup>(2)</sup>. Tigesiklinin karbapenemaz üreten bazı suşlara karşı etkili olduğu ve polimiksinlere iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir <sup>(5)</sup>. Tigesiklin, geniş spektruma sahip tetrasiklin türevi bir antibiyotiktir. Tigesiklin, bakterilerde 30S ribozomal alt ünite A bölgesine bağlanarak aminoasil transfer RNA’nın ribozom içine girişini önler. Böylece protein sentezinde zincir uzaması engellenmiş olur, protein sentezinin sonlanmasıyla bakteri üremesi durur <sup>(12,13)</sup>. Sürveyans çalışmalarında klinik suşlar arasında glisilsikline doğal dirençli kökene rastlanmamıştır, ancak tedavide yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte dirençli bakteri gelişiminin söz konusu olabileceği bildirilmiştir <sup>(14)</sup>. Tigesiklin ilk olarak 2005 yılında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde, 2009 yılında da duyarlı patojenler ile gelişen toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde kullanım için FDA onayı almıştır. Hastane kökenli pnömonilerde ise çalışmalar devam etmektedir <sup>(15,16)</sup>. Mevcut verilerde tigesiklinin tedavide kullanıldığı az sayıda çalışma vardır. Ventilatörle ilişkili pnömoni ve bakteriyemilerde sıklıkla kombine olarak kullanılmış, ancak bakteriyemilerde kanda ki suboptimal konsantrasyonu nedeniyle başarısız sonuçlar alınmıştır <sup>(9)</sup>.

Çeşitli bakterilere karşı tigesiklinin in vitro aktivitesinin değerlendirildiği çok merkezli “The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST)” çalışmasında *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının dene-

nen antimikrobiklere en dirençli bakteriler olduğu, *A. baumannii*’nin özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalar için en sorunlu nozokomiyal patojen olduğu belirtilmiştir <sup>(10)</sup>. Bu çalışmanın 24 Avrupa ülkesini içeren bölümünde 1560 *A. baumannii* izolatında tigesiklin için MİK<sub>50</sub> değeri 0.25µg/ml, MİK<sub>90</sub> ise 1µg/ml olarak bulunmuştur. Bu izolatlardan MDRAB olan 245 suşun MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ise sırasıyla 1µg/ml ve 2µg/ml olarak bildirilmiştir. TEST çalışmasında *A. baumannii* için en düşük MİK<sub>90</sub> değerine sahip antibiyotiğin tigesiklin olduğu ve yeterli klinik veri olmamasına rağmen, *A. baumannii*’nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tigesiklinin uygun bir seçenek olabileceği bildirilmiştir <sup>(10)</sup>. Bu çalışmada ise MDRAB suşlarında tigesiklin için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 2µg/ml ve 3µg/ml olarak bulunmuştur; ancak tigesikline direnç oranının düşük olmasına rağmen, orta duyarlı suşların bulunması nedeniyle tedavide başka antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılması gerektiğine dikkat çekilmektedir.

Tigesiklin için duyarlılık yorumlama kriterleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve FDA arasında farklılık göstermektedir <sup>(17,18)</sup>. Duyarlı ve dirençli MİK sınırları EUCAST ve FDA için sırasıyla  $\leq 1$  ve  $\geq 2$ µg/ml ve  $\leq 2$  ve  $\geq 8$ µg/ml olarak bildirilmektedir. Karbapenem direncini de kapsayan çoğul dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde tigesiklinin değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışmada 22 araştırma ele alınmış ve bunların çoğunda yorumlama için FDA kriterleri kullanılmıştır <sup>(7)</sup>. Bu nedenle bu çalışmada sonuçların FDA kriterlerine göre değerlendirilmesi tercih edilmiştir.

Yunanistan’da yapılan bir çalışmada tigesiklinin, karbapenem direncini de kapsayan MDRAB suşlarına karşı, önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiği, ancak klinik kullanımı ile ilgili verilerin sınırlı olduğu bildirilmiştir <sup>(7)</sup>. Ülkemizde tigesiklin, kolistin ve polimiksin B’nin antibiyotik duyarlılık testleri için farklı yöntemlerin kıyaslandığı bir çalışmada elde edilen direnç oranları, tigesiklin ve polimiksin B için sırasıyla %18 ve %5 olarak bulunmuş, kolistine dirençli suşa rastlanmamıştır <sup>(19)</sup>. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada MDRAB suşlarının %79’u tigesikline duyarlı, %16’sı orta derecede duyarlı, %5’i ise dirençli olarak bulunmuş, MİK<sub>50</sub> 1.5µg/ml;

MİK<sub>90</sub> ise 4µg/ml olarak tespit edilmiştir. Karbapenemlere dirençli suşların %74'ünün tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır<sup>(20)</sup>.

Yakın zamanda (2007 yılında) yayınlanan "Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC)" sürveyans çalışmasının Türkiye sonuçlarına göre, *Acinetobacter* suşlarında en etkili antibiyotiklerin karbapenemler olduğu, bu suşların %49'unun çoklu dirençli olduğu ve bunların da 1/3'inin denenen tüm antibiyotiklere dirençli (panrezistan) olduğu bildirilmiştir<sup>(21,22)</sup>. Türkiye'den 13 merkezin katıldığı, 2007 yılı izolatlarının değerlendirildiği HITIT-2 sürveyans çalışmasında ise *A. baumannii* suşlarının tüm antibiyotiklere yüksek derecede dirençli olduğu bulunmuş ve *A. baumannii*'nin en düşük direnç oranı gösterdiği antibiyotikler, sırasıyla sefoperazon/sulbaktam (%52) ve imipenem (%55.5) olarak bulunmuştur<sup>(23)</sup>.

Çalışmamızda iki suşun (%3) tigesikline dirençli (MİK: 12 ve 24µg/ml) olduğu bulunurken suşların %36'sının da tigesikline orta duyarlı olması dikkat çekici bulunmuştur. Tigesikline dirençli bulunan suşların izole edildiği hastaların tigesiklinle tedavi edilmediği bilindiğinden direncin antibiyotik kullanımına bağlı olmadığı düşünülmektedir. Direncin yayılması ve önlemlerin alınmaması durumunda orta duyarlı suşların kolaylıkla dirençli hale gelebileceği öngörülebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, MDRAB suşlarında kolistin ve polimiksin B'nin en etkili antibiyotikler olduğu, tigesiklinin de iyi etki gösterdiği ancak tigesikline dirençli ve orta duyarlı suşların tespit edilmesi, direncin önlenmesinde tigesiklinin başka antibiyotiklerle kombine edilmesine gerek duyulabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. **Gür D.** Hastane infeksiyonu etkeni çoklu dirençli gram negatif mikroorganizmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2003; 7:111-7.
2. **Gordon NC, Wareham DW.** A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:775-80. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn555> PMID:19158109
3. **Joly-Guillou ML.** Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:868-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01227.x> PMID:16216100
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. **Poirel L, Nordmann P.** Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826-36. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x> PMID:16882287
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 21st informational supplement, M100-S21. Wayne PA: CLSI, 2011.
7. **Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME.** Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:45-55. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn165> PMID:18436554
8. **Levin SA.** Multiresistant acinetobacter infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microb Infect* 2002; 8:144-53. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00415.x> PMID:12010169
9. **Towner KJ.** *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009; 73:355-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.032> PMID:19700220
10. **Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ.** Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1018-29. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm310> PMID:17855724
11. **Ko KS, Suh JY, Kwon KT, et al.** High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1163-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm305> PMID:17761499
12. **Chamber HF.** Antimicrobial agents: general considerations. In: Hadman JG, Limbird LE eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1143-70.
13. **Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban D.** Tigecycline: A novel glycylycylcline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4:9-25. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.4.1.9> PMID:16441206
14. **Chopra I, Roberts M.** Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65:232-60. <http://dx.doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001> PMID:11381101 PMID:99026
15. **Dominguez EA.** Single-agent therapy with tigecycline in the treatment of complicated skin and skin structure and complicated intraabdominal infections. *Infect Dis Clin Pract* 2009; 17:144-9. <http://dx.doi.org/10.1097/IPC.0b013e31819b894d>
16. **Peterson LR.** A review of tigecycline - the first glycylycylcline. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(Suppl 4):S215-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70005-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70005-6)
17. EUCAST Technical Note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:1147-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01578.x> PMID:17063597
18. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Tygacil TM package insert, 2005. 2007 [http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth\_html/home/news/pressreleases/2007/1184074360162.html]
19. **Özgür Akın FE, Bayram A, Balcı I.** Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, Etest ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:203-10.

20. **Kuşçu 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.
21. **Eraksoy H, Başustaoğlu A, Korten V, et al.** Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother* 2007; 19:650-7.
22. **Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MYSTIC Study Group.** Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:453-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.016> PMID:17888609
23. **Gür D, Haşçelik 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