

Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test® Yöntemiyle Araştırılması

Evaluation of Tigecycline Susceptibility by E-Test® in Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Isolates

Ferit Kuşcu, D. Barış Öztürk, E. Ediz Tütüncü, Meral Uslu, Yunus Gürbüz, Gönül Gülen, İrfan Şencan
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Çoğul antibiyotik direncinin ortaya çıkması, *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Tigesiklin, yeni bir antibiyotik sınıfı olan glisilsiklin grubunun bir üyesidir.

Yöntemler: Bu çalışmada çoğul antibiyotik dirençli 121 *A. baumannii* izolatında E-test® (AB Biodisk, İsveç) yöntemiyle tigesiklinin in vitro duyarlılığı araştırılmıştır.

Bulgular: İzolatların 96'sı (%79) tigesikline duyarlı, 19'u (%16) orta derecede duyarlı, altısı (%5) ise dirençli bulunmuştur. MIC₅₀, 1.5 µg/ml; MIC₉₀ ise 4 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Karbapenem dirençli suşların %74'ünün tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır.

Sonuçlar: Tigesiklin, *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenek olabilir.

Klinik Dergisi 2009; 22(2): 48-51.

Anahtar Sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, çoğul antibiyotik direnci, tigesiklin, E-test.

Abstract

Objective: Emergence of multidrug resistance among *Acinetobacter* spp. complicates treatment of serious infections due to these organisms. Tigecycline is a member of a new class of antimicrobials, the glycylicyclines.

Methods: In this study, we evaluated the in vitro activity of tigecycline in 121 multidrug resistant (MDR) *A. baumannii* isolates by E-test® (AB Biodisk, Sweden).

Results: Among these isolates, 96 (79%) were susceptible to tigecycline, 19 (16%) showed intermediate susceptibility and 6 (5%) were resistant. MIC₅₀ and MIC₉₀ were 1.5 and 4 µg/ml, respectively. Seventy four per cent of carbapenem resistant isolates were found to be susceptible to tigecycline.

Conclusion: In conclusion, tigecycline may prove useful in treating infections due to MDR *Acinetobacter* species.

Klinik Dergisi 2009; 22(2): 48-51.

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, multidrug resistance, tigecycline, E-test.

Giriş

Acinetobacter baumannii Gram-negatif, nonfermentatif bir bakteridir. Toplum kaynaklı infeksiyonlarda nadir görülmesine karşın, hastane kaynaklı infeksiyonların önemli bir etkenidir. Kan dolaşımı infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, yara yeri infeksiyonu, ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), menenjit ve endokardit gibi değişik bölgelerin infeksiyonlarına neden olmaktadır (1). Çoğul antibiyotik dirençli *A. baumannii* izolatlarının çevrede ve yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri; değişik antibiyotiklere direnç genlerini içeren plazmid, transpozon ve integronlara sahip olmaları; bazı antibiyotiklere karşı düşük dış membran geçirgenliği ve eflüks pom-

pası sistemlerinin bulunması; AmpC tipi sefalosporinaz ile OXA-51/69 varyantı karbapenemazlar gibi intrinsek beta-laktamaz üretmeleri, bu bakterilerin neden olduğu ciddi infeksiyonların insidansının tüm dünyada artış göstermesine neden olmaktadır (2).

Yeni bir antibiyotik olan tigesiklin, tetrasiklin grubundan minosiklin türevi bir glisilsiklidir. Çoğu Gram-pozitif ve Gram-negatif, aerob ve anaerob bakterilere karşı güçlü bir in vitro aktiviteye sahiptir (3). Tigesiklin, ribozomların 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki gösterir (4). *A. baumannii* izolatları, birçok antibiyotik grubuna karşı yüksek direnç oranlarına sahip olmaları nedeniyle, oluşturdukları in-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ferit Kuşcu, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel./Phone: +90 312 596 27 94 Faks/Fax: +90 312 318 66 90 E-posta/E-mail: feritkuscu@gmail.com

feksiyonların tedavisinde sorun yaşanmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada, klinik kullanıma yeni giren tigesiklinin, çoğul dirençli *A. baumannii* izolatları üzerindeki etkisinin in vitro olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada, hastanemiz dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ), Aralık 2007-Mayıs 2009 tarihleri arasında izole edilen, 121 *A. baumannii* izolatında E-test[®] yöntemiyle tigesiklinin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri araştırıldı. Aynı hastada birden fazla üreyen *A. baumannii* izolatlarından sadece bir tanesi çalışmaya dahil edildi. Çoğul antibiyotik direnci, şu beş antibiyotik grubundan, ikiden fazlasına direnç olması şeklinde tanımlandı: anti-*Pseudomonas* sefalosporinler (seftazidim, sefepim), karbapenemler (imipenem, meropenem), ampisilin/sulbaktam, fluorokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) ve aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, amikasin) (5).

İzole edilen bakterilerin tiplendirilmesinde, Gram boyaması, oksidaz ve katalaz testlerinden sonra API 20E (bioMérieux, Fransa) ticari kitleri kullanıldı. *A. baumannii* olarak tanımlanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle belirlendi (6). Ayrıca E-test[®] (AB Biodisk, İsveç) stripleriyle tigesiklin MİK değerleri araştırıldı. Bakterilerin, 0.5 McFarland standardı bulanıklığındaki süspansiyonları, yeni hazırlanmış, 4 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton Agar besiyerine ekilerek, E-test[®] stripleri yerleştirildikten sonra, 37°C'de 24 saat inkübe edildi.

Tigesiklin için henüz CLSI tarafından onaylanmış MİK sınırı değerleri bulunmamaktadır, 2005 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından sadece *Enterobacteriaceae* ailesi için tigesiklin MİK değerleri belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda daha önceden yapılan çalışmalardaki MİK değerlerine göre; ≤ 2 µg/ml duyarlı, 4 µg/ml orta dirençli, ≥ 8 µg/ml dirençli olarak kabul edildi (7,8). Çalışmada, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kalite kontrol suşları kullanıldı.

Bulgular

Bakterilerin, 49'u (%40.5) derin trakeal aspirat, 24'ü (%20) idrar, 27'si (%22) yara yeri, 16'sı (%13) kan, üçü (%2.5) beyin omurilik sıvısı, biri (%1) periton sıvısı, biri de (%1) kateter ucundan izole edilmişti. E-test[®] yöntemiyle 121 izolattan 96'sı (%79) tigesikline duyarlı, 19'u (%16) orta dirençli, altısı (%5) ise dirençli bulundu. İzolatların hepsi çoğul antibiyotik direncine sahipti. Tigesiklin için MİK₅₀, 1.5 µg/ml; MİK₉₀ ise 4 µg/ml olarak saptandı. İmipeneme dirençli 97 izolatın 72'si (%74) tigesikline duyarlıydı. Disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilen diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları ise Tablo 1'de gösterilmiştir. Tigesikline duyarlı olmayan 25 izolatın, izole edildiği klinik, izole edildiği bölge ve hastalara ait demografik veriler Tablo 2'de belirtilmiştir.

İrdeleme

Acinetobacter türleri, son yıllarda nozokomiyal infeksiyonlarla ilişkili morbidite ve mortalitede, artan oranlarda rol oynamaktadır (9). *A. baumannii* izolatlarındaki yüksek anti-

Tablo 1. Bakterilerin Diğer Antibiyotiklere Duyarlılık Oranları

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı (%)
Sulbaktam/ampisilin	15
Gentamisin	3.3
Netilmisin	58.6
Amikasin	13.2
Seftazidim	12.3
Seftriakson	0.8
Sefoperazon/sulbaktam	28.9
İmipenem	19.8
Meropenem	19
Siprofloksasin	3.3
Levofloksasin	9.9
Piperasilin/tazobaktam	7.4
Kotrimoksazol	20

biyotik direnç oranları, bu bakterinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde alternatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç doğurmaktadır.

Dünyanın birçok ülkesinden, çoğul antibiyotik direncine sahip *A. baumannii* salgınları ile ilgili raporlar bildirilmektedir (9-11). Cansız ve kuru yüzeylerde çok uzun süre canlılığını sürdürebilmesi, birçok antibiyotik grubuna karşı dirençli olması, bakteriyi YBÜ'lerdeki salgınlarda önemli bir patojen olarak karşımıza çıkarmaktadır (12).

Eraksoy ve arkadaşları (13) tarafından 2007 yılında yayımlanan MYSTIC surveyans çalışmasının Türkiye sonuçlarına göre, *Acinetobacter* spp. üzerine en yüksek etkinliğe sahip antibiyotiklerin, karbapenemler olduğu gözlenmiştir. Avrupa genelinde yapılan 2007 MYSTIC çalışmasında ise *Acinetobacter* spp. türlerindeki direnç oranlarında, 2006 yılının verilerine göre azalma olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak, 2007 yılındaki bu çalışmaya, Türkiye ve Yunanistan'ın katılmaması gösterilmektedir (14). Türkiye'den 13 merkezin katıldığı, 2007 yılı izolatlarının değerlendirildiği HIT-2 surveyans çalışmasında ise *A. baumannii*'nin en düşük direnç oranı gösterdiği antibiyotikler, sırasıyla sefoperazon/sulbaktam ve imipenem olarak bulunmuştur. Ayrıca değişik merkezlere göre direnç oranlarının oldukça farklılık gösterdiği gözlenmiştir (15). Bizim çalışmamızda karbapenemlere direnç oranları %80 gibi yüksek değerlerde tespit edildi. HIT-2 çalışmasına katılan merkezlerin bazılarında da bizim sonuçlarımıza benzer olarak karbapenem direnç oranları oldukça yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, YBÜ'lerimizde izole edilen *Acinetobacter* türlerinin klonal olarak birbirleriyle ilişkili suşlar olması olabilir. Ancak herhangi bir moleküler tiplendirme yöntemi yapamadığımız için, bu ilişkiyi kesin olarak tespit etmek mümkün olmamıştır. Bununla birlikte, dirençli izolatların izole edildiği kliniklere göre dağılımı ve çalışmanın yapıldığı zaman dilimi göz önünde bulundurulduğunda, bazı suşların birbirleriyle ilişkisi olabilir.

Tablo 2. Tigesikline Duyarlı Olmayan 25 *A. baumannii* İzolatının Elde Edildiği Hastaların Özellikleri

No.	Yaş / Cinsiyet	Yatış Nedeni	Klinik	Klinik Örnek
1	62/Kadın	Solunum yetmezliği	Reanimasyon 2	Trakeal aspirat
2	57/Erkek	Akciğer kanseri	Dahiliye YBÜ ^s 1	Trakeal aspirat
3	47/Erkek	Trafik kazası	Reanimasyon 1	Trakeal aspirat
4	62/Kadın	Beyin anevrizması	Nöroşirürji YBÜ	Kan
5	33/Kadın	Trafik kazası	Cerrahi YBÜ	Yara
6	88/Erkek	Beyin tümörü	Nöroşirürji YBÜ	Yara
7	45/Kadın	Subaraknoid kanama	Nöroşirürji YBÜ	Trakeal aspirat
8	55/Kadın	Subaraknoid kanama	Nöroşirürji YBÜ	İdrar
9	67/Erkek	Solunum yetmezliği	Dahiliye YBÜ 2	İdrar
10	77/Erkek	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	Trakeal aspirat
11	58/Erkek	DM*, KBY [†]	Dahiliye YBÜ 2	İdrar
12	75/Erkek	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	Yara
13	66/Erkek	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	Trakeal aspirat
14	84/Kadın	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	Trakeal aspirat
15	54/Erkek	İntrakranial kanama	Reanimasyon 2	İdrar
16	58/Erkek	KOAH [‡]	Dahiliye YBÜ 1	Trakeal aspirat
17	78/Erkek	Pulmoner emboli	Dahiliye YBÜ 2	Trakeal aspirat
18	73/Kadın	Postoperatif menenjit	Dahiliye YBÜ 1	BOS
19	74/Kadın	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	Trakeal aspirat
20	77/Erkek	KOAH	Dahiliye YBÜ 1	Trakeal aspirat
21	65/Erkek	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	Trakeal aspirat
22	70/Erkek	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	İdrar
23	40/Erkek	Trafik kazası	Dahiliye YBÜ 1	İdrar
24	35/Erkek	Trafik kazası	Dahiliye YBÜ 1	İdrar
25	66/Kadın	Serebrovasküler olay	Nöroloji YBÜ	Yara

*DM: Diabetes mellitus, †KBY: kronik böbrek yetmezliği, ‡KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ^sYBÜ: yoğun bakım ünitesi, ^{||}BOS: beyin-omurilik sıvısı

Karbapenemler, duyarlılığı gösterildiği takdirde *Acinetobacter* kaynaklı infeksiyonlarda halen ilk tercih antibiyotiklerdendir, ancak dünya genelinde karbapeneme dirençli *Acinetobacter* türlerinin artmakta olduğu bildirilmektedir (1). Kolistin ve sulbaktam da çoğul antibiyotik dirençli ve panrezistan *Acinetobacter* infeksiyonlarında kullanılabilir alternatiflerdir. Kolistin, 1950 yılından beri kullanımda olan, intravenöz, intratekal ve inhalasyon yoluyla uygulanabilen bir ilaçtır (9). Nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri nedeniyle, 1980'lerden beri, parenteral formunun kullanımı terk edilmiş olmasına rağmen, çoğul antibiyotik dirençli *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi tedavisi sorunlu bakterilerin neden olduğu, pnömoni, bakteremi ve üriner sistem infeksiyonu gibi değişik infeksiyonlarda etkili olduğuna dair yeni verilerin yayınlanması, bu ilacı tekrar gündeme getirmiştir (16). Sulbaktam, aminopenisilinlerle çoğu farmakolojik özellikleri benzer olan ve PBP2'ye bağlanarak, *Acinetobacter* spp. üzerine direkt bakteriyostatik aktiviteye sahip bir beta-laktamaz inhibitörüdür. Klinik çalışmalarla, *Acinetobacter* türleri ile oluşan infeksiyonlarda başarılı sonuçlar alınmış-

tır. Sulbaktam, ideal olarak her 3-4 saatte 1 gr olacak şekilde uygulanmalıdır. Çoğu ülkede ampisilin/sulbaktam olarak 2:1 oranında bulunması, tedavide uygun sulbaktam dozu sağlandığında, sinerjik etkisi olmamasına rağmen ampisilin de 24 gr/gün verilmesini gerektirmektedir (17). Kolistin ve sulbaktamın, her ne kadar dirençli *Acinetobacter* türleriyle gelişen infeksiyonların tedavisinde umut verseler de, Türkiye'de ticari olarak ulaşılabilir formlarının olmaması, bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır.

Tigesiklin ise ülkemizde, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* türleriyle gelişen infeksiyonlarda, bir tedavi seçeneği olabilir. Bizim çalışmamızda imipeneme dirençli izolatların %74'ü tigesikline duyarlı bulunmuştur. Tigesiklin ve karşılaştırılan antibiyotiklerin duyarlılıklarının araştırıldığı TEST çalışmasının 24 Avrupa ülkesini içeren bölümünde 1560 *A. baumannii* izolatında tigesiklin için $MİK_{50}$ değeri 0.25 µg/ml, $MİK_{90}$ ise 1 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu izolatlardan çoğul antibiyotik direnci olan 245 izolatın $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ise sırasıyla 1 µg/ml ve 2 µg/ml olarak tespit edilmiştir (18). Eser ve arkadaşları (19) tarafından *Acinetobacter* izolatlarının

in vitro tigesiklin duyarlılığının araştırıldığı çalışmada, $MİK_{50}$ 1 $\mu\text{g/ml}$, $MİK_{90}$ ise 1.5 $\mu\text{g/ml}$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ise, sırasıyla 1.5 $\mu\text{g/ml}$ ve 4 $\mu\text{g/ml}$ idi ve izolatların %79'u tigesikline duyarlıydı. Türkiye'den *Acinetobacter* izolatlarında tigesiklin duyarlılığının E-test® yöntemiyle araştırıldığı diğer çalışmalara bakıldığında, $MİK$ değeri ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan izolatların oranı; Akıncı ve arkadaşları (20) tarafından %80.6; Zer ve arkadaşları (21) tarafından %80.6 olarak bildirilmiştir ve bizim verilerimizle benzerlik göstermektedir. Dizbay ve arkadaşları (22) tarafından ise VIP etkeni 66 *A. baumannii* izolatının değerlendirildiği çalışmada, bu oran %53, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ise sırasıyla 2 $\mu\text{g/ml}$ ve 12 $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir. Hastaneler arasında direnç oranlarının farklılık göstermesi nedeniyle, sürveyans çalışmalarının düzenli bir biçimde yürütülmesi son derece önemlidir.

Tigesiklinin günümüzdeki ruhsatlı indikasyonları intra-abdominal infeksiyonlar ile komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarıdır (3). Akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaşması ve bununla ilgili yapılan klinik deneylerde olumlu sonuçlar alınması nedeniyle, yakın gelecekte pnömoni tedavisinde de onay alabileceği öngörülmektedir (23). Ancak değişmeden idrarla atılan tigesiklin oranlarının çok düşük olması, üriner sistem infeksiyonlarında bu ilacın kullanım alanı bulamayacağını göstermektedir (24). Bu nedenle rutin laboratuvar uygulamalarında, üriner izolatlarda tigesiklin için duyarlılık çalışmasının, sadece hastanelerin sürveyans çalışmaları açısından faydası olabilir.

Kullanımda olan antibiyotiklere gün geçtikçe direnç oranlarının artması, *A.baumannii*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde, yeni alternatiflere ihtiyaç doğurmaktadır. *Acinetobacter* türleriyle yapılan in vitro çalışmalarda her ne kadar tigesiklin duyarlılık oranları yüksek bulunsa da, bu verilerin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1254-63.
- Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13(47). pii: 19045.
- Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(3):470-80.
- Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):8.e1-9.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-82.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement*. CLSI Document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- Pachón-Ibáñez ME, Jiménez-Mejías ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachón J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(11):4479-81.
- Insa R, Cercenado E, Goyanes MJ, Morente A, Bouza E. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):583-5.
- Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(2):106-19.
- Das J, Lambert P, Hill D, Noy M, Bion J, Elliott T. Carbapenem resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. *J Hosp Infect*. 2002;50:110-4.
- Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, Kim D, Rosenbaum P, Cresla N, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA* 2004;292:3006-11.
- Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(12):751-62.
- Eraksoy H, Basustaoglu 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(6):650-7.
- Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63(2):217-22.
- Gür D, Gülay Z, Hitit 2 Sürveyansı Çalışma Grubu. Gram negatif hastane izolatlarında antibiyotiklere direnç-Hitit-2 sürveyans çalışmasının sonuçları (2007) [Özet]. In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2009: 196.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1333-41.
- Gilad J, Carmeli Y. Treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter* species. *Drugs*. 2008;68(2):165-89.
- Nørskov-Lauritsen N, Marchandin H, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolates collected as part of the TEST study in Europe (2004-2007). *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(2):121-30.
- Eser OK, Ergin A, Tunçkanat F, Haşçelik G. In vitro activity of tigecycline as a therapeutic option against multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. *New Microbiol*. 2008;31(4):535-42.
- Akıncı E, Mumcuoglu, Onguru P, et al. In vitro activity of tigecycline against *Acinetobacter baumannii* strains isolated from nosocomial infections. *Turk J Med Sci*. 2008; 38 (6): 583-6.
- Zer Y, Ozgur Akın FE, Namıdurdu M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *Infeks Derg*. 2007; 21 (4):193-6.
- Dizbay M, Altunçekic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(1):29-32.
- Dartois N, Castaing N, Gandjini H, Cooper A, Tigecycline 313 Study Group. Tigecycline versus levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: European experience. *J Chemother*. 2008;20 (Suppl 1):28-35.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline. *Curr Drug Metab*. 2009;10(1):13-21.