

TOPLUM VE HASTANE KAYNAKLI İNFEKSİYONLARDAN İZOLE EDİLEN GSBL POZİTİF *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA TİGESİKLİN DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI*

Şahinan KARLI*, Nurgül CERAN*, İpek GENÇ*, Asuman İNAN*, Derya ÖZTÜRK*,
Cihan TAŞDEMİR**, Bülent UZUN**, Sebahat AKSARAY**, Paşa GÖKTAŞ*

* Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

** Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Günümüzde antibiyotiklerin tüketimindeki artış direnç gelişimini artırmakta ve tedavide sorunlara neden olmaktadır. Antibiyotiklere direnç gelişmesindeki önemli mekanizmalardan biri, bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimidir ve Gram negatif bakteriler arasında giderek artış gözlenmiştir. Çalışmamızda, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranlarının saptanması ve GSBL pozitif *E.coli* suşlarında tigesiklin duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız 1 Ocak-31 Aralık 2008 tarihleri arasında yapılmıştır. GSBL oluşturma çift disk sinerji yöntemiyle, antibiyotik duyarlılıkları CLSI önerileri esas alınarak çalışılmıştır. GSBL pozitif 100 *E.coli* suşunda tigesiklin duyarlılığı E-test ile MİK düzeyinde de çalışılmıştır.

Bir yıllık sürede izole edilen *E.coli* sayısı 2396'dır. Bu izolatların 1625 (% 68)'i poliklinik hastalarından, 771 (% 32)'i klinikte yatan hastalardan izole edilmiştir. Tüm suşlarda GSBL ortalaması % 17.1, poliklinik hastalarında % 12, klinikte yatan hastalarda ise % 27.8'dir. GSBL pozitif *E.coli* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik siprofloksasin (% 82) iken, imipenem, meropenem ve tigesikline direnç saptanmamıştır. Tigesiklinin MİK₅₀ değeri 0.5 µg/ml, MİK₉₀ değeri 1 µg/ml olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, GSBL pozitif *E.coli* suşlarında tedavide kullanılan antibiyotiklere direnç oranının, GSBL negatif suşlara oranla, anlamlı oranda yüksek olduğu, tigesiklinin dirençli bakterilerin tedavisinde bir alternatif olabileceği görüşüne varılmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Escherichia coli*, GSBL, tigesiklin

SUMMARY

Investigation of Tigecycline Susceptibility of Extended Spectrum Beta-lactamase Positive *Escherichia coli* Strains Isolated from Community and Nosocomial Infections

Increase of antibiotic use results on antimicrobial resistance and creates therapeutic problems. One of the antibiotic resistance mechanisms is the production of extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) and appeared to be increasing among Gram negative bacteria. The aim of this paper is to identify ESBL positivity in *E.coli* strains isolated from various clinical specimens and to determine tigecycline sensitivity of isolates.

The study was performed between 1 January-31 December 2008. ESBL production was determined by double disk synergy method. Susceptibilities to various antibiotics were evaluated by disk diffusion method according to CLSI recommendations. In 100 ESBL producing *E.coli* strains, tigecycline sensitivity was also determined by E-test method at MIC level.

Within one year period, number of isolated *E.coli* strains was 2396. One thousand six hundred twenty five (68 %) of them were isolated from outpatients and 771 (32 %) from inpatients. ESBL rate in all strains was 17.1 %, and 12 % and 27.8 % for strains isolated from outpatients and inpatients, respectively. In ESBL producing *E.coli* highest antibiotic resistance was observed for ciprofloxacin (82 %). There was no resistant strain to imipenem, meropenem and tigecycline. Tigecycline MIC₅₀ value was 0.5 µg/ml and MIC₉₀ was 1 µg/ml.

In conclusion, in ESBL producing *E.coli* strains the resistance rates to the commonly used antibiotics were significantly higher than ESBL nonproducing strains, and tigecycline may be an alternative agent in the treatment of infections by problematic microorganisms.

Keywords: antibiotic resistance, ESBL, *Escherichia coli*, tigecycline

İletişim adresi: Nurgül Ceran. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL
GSM: (0538) 346 00 20
e-posta: nurgulceran@hotmail.com

Alındığı tarih: 23.06.2010, revizyon kabulü: 01.10.2010

*25.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresinde sunulmuştur. Poster No.55 (28 Nisan-02 Mayıs 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)

GİRİŞ

Barsak florasındaki fakültatif anaeroblar içinde en yoğun bakteri olan *Escherichia coli* toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlardaki yerini hâlâ korumaktadır^(6,9). İnfeksiyon etkenleri arasındaki en sık mikroorganizma olma nedeni; normal flora elemanı olmasının yanı sıra sahip olduğu virülans faktörleri ve kullanılan antibiyotiklere geliştirdiği dirençtir^(6,8).

Günümüzde antibiyotik tüketimindeki artış direnç problemlerini beraberinde getirmektedir. Gram negatif bakterilerde, özellikle *E.coli* ve *Klebsiella spp.*'de antibiyotiklere direnç oluşmasındaki önemli mekanizmalardan biri genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminin olmasıdır^(12,18). GSBL pozitif mikroorganizmalarda beta-laktam antibiyotik direnci yanında kinolon direncinde de yıllar içinde artış gözlenmektedir^(7,16,19). Dirençli suşların kontrolü amacıyla yeni antibiyotik arayışları devam etmektedir. Son yıllarda geliştirilen ve yaklaşık 2 yıldır ülkemizde satışta olan tigesiklin bu amaçla yürütülen araştırmaların ürünüdür.

Tigesiklin, yeni bir antibiyotik sınıfı olan glisilsiklinlerin ilk üyesidir. Bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe eder. 30S ribozomal alt üniteye A bölgesine bağlanarak aminoasit transfer RNA'nın ribozom içine girişini önler. Protein sentezi sonlanarak bakteriyel üreme durur. Geniş etki spektrumuna sahip olup Gram pozitif, Gram negatif, atipik ve anaerobik bakterilere karşı etkilidir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* (MRSA, MRSE), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli Gram pozitiflere; ayrıca GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram negatiflere ve çoğul dirençli *Acinetobacter* türlerine etkilidir. *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* ve *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin ise tigesikline duyarlılığı oldukça düşük oranlardadır^(3,4,17,21,22,25).

Bu çalışmada hastanemizde izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL oranlarının saptanması, GSBL pozitif *E.coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere ve tigesikline duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1 Ocak-31 Aralık 2008 tarihleri arasında yürütülmüş ve çeşitli materyallerden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL oranları saptanmıştır. Laboratuvara gönderilen klinik örneklerden rutin işlemler sonrası Gram negatif çomak üremesi olanlar ileri identifikasyon işlemine alınmıştır. Aynı hastaya ait eş zamanlı farklı kültürlerden üremiş aynı fenotipe sahip *E.coli* izolatları ile aynı hastaya ait aynı örneklerden mükerrer izolatlar çalışma dışı tutulmuştur. İleri identifikasyonda öncelikle konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır.

İdentifikasyonu yapılamayan suşlar için BBL Crystal Enteric/Nonfermenter (BD BL, USA) identifikasyon kiti kullanılmıştır. GSBL tesbiti, rutin olarak kullanılan çift disk sinerji testi ile yapılmıştır. Bakterilerin McFarland 0.5 standardı bulanıklığındaki süspansiyonları, yeni hazırlanmış, 4 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton agar besiyerine ekilip ardından amoksisilin/klavulanik asit (AMC) (20/10 µg) diskinin çevresine seftazidim (30 µg), sefotaksim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) (Oxoid-İngiltere) diskleri merkezden merkeze uzaklık 25 mm olacak şekilde yerleştirilmiştir. Yirmidört saatlik inkübasyon sonrasında AMC diskinin etrafındaki disklerden birinin inhibisyon zonunda klavulanik asit içeren diske doğru genişleme olması GSBL yapımı olarak yorumlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI önerileri esas alınarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır⁽⁵⁾. GSBL pozitif suşlar, nutrient agar saklama besiyerine alınarak daha sonra antibiyotik duyarlılıkları çalışılmıştır. GSBL pozitif 100 suşta tigesiklin MİK değeri çalışılmıştır. Bu suşların 40'ı yatan hastalardan, 60'ı poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Suşların 80'i idrar kültürlerinden, 20'si kan kültürlerinden izole edilmiştir. GSBL pozitif 100 *E.coli* suşunda tigesiklin E-test (AB Biodisk- İsveç) stripleri kullanılarak E-test yöntemi ile çalışılmış, CLSI önerileri ve 2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin tigesiklin için belirlediği MİK değerleri (≤ 2 µg/ml duyarlı, ≥ 8 µg/ml dirençli) esas alınarak yorumlanmıştır⁽⁵⁾. MİK çalışılan suşlarda ATCC 25922 kalite kontrol suşları kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler için ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca, 2396 *E.coli* suşu izole edilmiştir. Tüm *E.coli* suşları bir arada değerlendirildiğinde GSBL pozitiflik oranı % 17.1 olarak saptanmıştır. Suşların 1625 (% 68)'i poliklinik hastalarından, 771 (% 32)'i klinikte yatan hastalardan izole edilmiştir. GSBL pozitiflik oranı poliklinik hastalarında % 12, yatan hastalarda % 27.8'dir. *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliği dikkate alınarak değerlendirilen antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 100 GSBL pozitif *E.coli* suşunda E-test yöntemiyle bakılan tigesiklin MİK değerleri Tablo 2'de, aynı suşların disk difüzyon yöntemiyle çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 3'te verilmiştir. Tablo 2'de de görüldüğü gibi *E.coli* suşlarında tigesik-

Tablo 1. GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında antibiyotik direnç oranları (%).

	Poliklinik suşları			Klinik suşları		
	GSBL+ n=195	GSBL- n=1430	p	GSBL+ n=214	GSBL- n=557	p
TZP	32.2	9.5	0.0002	37	9.6	<0.0001
SAM	79	80	1	89	85	0.5289
CRO	50	20	<0.0001	86	30	<0.0001
İMP	0	0		0	0	
SXT	64.4	62.9	1	64	68	0.6545
CİP	83	42	<0.0001	78	56	0.0015
LEV	81	39	<0.0001	76	51	0.0008
GM	35.5	17	0.0058	30	23	0.3364
AM	5	1	0.2116	11	2.3	0.0184

TZP:piperasilin/tazobaktam, SAM:ampisilin/sulbaktam, CRO:seftriakson, İMP:imipenem, SXT:trimetoprim/sulfametoksazol, CİP:siprofloksasin, LEV:levofloksasin, GM:gentamisin, AM:amikasin, p:GSBL + ve - suşlar arasında.

Tablo 2. GSBL pozitif 100 *E.coli* suşunda tigesiklin MİK değerleri (n=%).

MİK µg/ml	n
2	2
1.5	8
1	19
0.75	12
0.64	1
0.50	16
0.38	14
0.28	1
0.25	17
0.19	7
0.125	2
0.094	1

Tablo 3. Tigesiklin MİK değeri saptanan 100 *E.coli* suşunda antibiyotiklere duyarlılık.

Antibiyotik	n=%
Tigesiklin	100
İmipenem	100
Meropenem	100
Amikasin	91
Gentamisin	63
Sefepim	50
Trimetoprim/ sulfametoksazol	40
Tetrasiklin	25
Levofloksasin	19
Siprofloksasin	18

linin MİK aralığı 0.094 ile 2 µg/ml, MİK₅₀ 0.50 µg/ml, MİK₉₀ 1 µg/ml olarak saptanmıştır. İzole edilen suşlarda imipenem, meropenem ve tigesikline direnç saptanmazken, kinolon direnci siprofloksasinde % 82, levofloksasinde % 81 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Gram negatif bakterilerdeki direnç sorunu kinolon direnci, 3.kuşak sefalosporin direnci, aminoglikozid direnci ve GSBL üretimi olarak sınıflandırılabilir. Çalışmamız süresince hastanemizde en sık izole edilen Gram negatif çomak *E.coli* olmuştur. En sık infeksiyon etkeni olması nedeniyle antibiyotiklere en çok maruz kalan mikroorganizma olan *E.coli* suşlarında tüm dünyada direnç oranlarında artış ortaya çıkmıştır^(7,19). Avrupa ülkelerinde *E.coli* direncinin izlendiği EARSS çalışmasında aminopenisilin direnci Türkiye, Bulgaristan, Romanya'da % 70'in üzerinde saptanmıştır^(7,16,19). Çalışmamızda da bu oran % 80'in üzerindedir. Aynı çalışmada aminoglikozid direnci Türkiye'nin de içinde olduğu Güney ve Doğu Avrupa'da % 20-38 gibi çok yüksek oranlardadır. Kinolon direnci 2007 yılından sonra tüm Avrupa'da artmış, Güney Avrupa'da % 30'un üzerinde, Türkiye'de ise % 53 olarak bildirilmiştir^(7,19). Florokinolonların aktivitesinde böyle hızlı bir azalma tüm Avrupa için alarm verici durum olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tigesiklin MİK değeri çalışılan 100 GSBL pozitif suşta amikasin direnci % 9, gentamisin direnci % 37 oranındadır. Bu sonuçlar EARSS Türkiye sonuçları ile karşılaştırıldığında olumlu bir sonuçtur. Hastanemizde izole edilen *E.coli* suşlarında florokinolon direnci ise % 80 olup ampirik tedavide kullanılamayacak kadar yüksektir. *E.coli* suşlarında üçüncü kuşak sefalosporin direnci 2007 yılına kadar 31 Avrupa ülkesinin 13'ünde % 5'in altında seyretmiştir. 2007 yılında 23 ülkede belirgin direnç artışı olmuştur. 2007 yılında Bulgaristan ve Romanya'da direnç oranı % 20'nin üzerinde, EARSS Türkiye verilerinde ise % 40 olarak bildirilmiştir^(7,19). Çalışmamızda *E.coli* suşlarında seftriakson direnci GSBL pozitif poliklinik ve klinik izolatlarında sırasıyla % 50 ve % 86 iken

GSBL negatif izolatlarda % 20 ve % 30 olarak saptanmıştır. Aslında GSBL pozitif suşların tümü seftriakson ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olarak değerlendirilmekte ve bu suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılmamaktadır. Buradaki oranlar üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı gelişen yüksek direnç oranlarının nedenini vurgulamak amacıyla belirtilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerde görülen yüksek direnç oranları Tablo 1'de de görüldüğü gibi toplum ve hastane kaynaklı etkenlerde GSBL pozitifliği ile yakından ilişkilidir.

Son yıllarda daha da önemli olarak *E.coli* suşlarında kombine direnç denen, aynı suşta birden çok antibiyotik grubuna direnç gelişmiştir. Kombine aminopenisilin ve florokinolon direnci % 8.6, üçlü kombine aminopenisilin, florokinolon ve aminoglikozid direnci % 3.2, dörtlü kombine direnç (üçüncü kuşak sefalosporin, aminopenisilin, florokinolon ve aminoglikozid direnci) Avrupa'da % 2.5 oranında bildirilirken Romanya ve Türkiye'de % 20'nin üzerinde saptanmıştır^(7,19). Sonuçlar Türkiye için alarm verici olmakla birlikte aynı zamanda GSBL yaygınlığını da ortaya koymaktadır. Çalışmamızda poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL oranı % 12, yatan hastalardan izole edilenlerde % 27.8 olup ortalama % 17.1'dir. Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalarda *E.coli* suşlarındaki GSBL oranı % 7-32 arasında değişmektedir^(1,10,15,24). GSBL oranımızdaki düşüklük çalışmamızdaki örneklerin % 60'ının poliklinik hastalarına ait olması nedeniyle. Toplum kökenli izolatlarda GSBL oranı daha düşük olup, GSBL sorununun yatan hasta izolatlarında daha belirgin olmasına bağlanmıştır.

Karbapenemler GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Çalışmamızda da karbapeneme dirençli suş saptanmamıştır. Tablo 1'de görüldüğü gibi GSBL pozitif olup hem poliklinik, hem de yatan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında tazobaktam/piperasilin ($p=0.0002$ ve $p<0.0001$), siprofloksasin ($p<0.0001$ ve $p=0.0015$), levofloksasin ($p<0.0001$ ve $p=0.0008$) direnci GSBL negatif suşlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Poliklinik hastalarından izole edilen GSBL pozitif suşlarda

gentamisin direnci anlamlı ölçüde yüksekken ($p=0.0058$), yatan hastalardan izole edilen GSBL pozitif suşlarda amikasin direnci anlamlı oranda ($p=0.0184$) yüksektir. Bu durumun yatan hastalarda amikasinin, poliklinik hastalarındaysa gentamisinin daha yaygın kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Dirençli mikroorganizmalarda kullanılmak üzere geliştirilen tigesiklin, dokulardaki konsantrasyonu göz önüne alınarak, komplike deri ve yumuşak doku ve komplike batın içi infeksiyonlarda kullanım onayı almıştır. Çalışmaların çoğunda 2 µg/ml duyarlı, 8 µg/ml üzeri dirençli olarak verilmektedir^(11,15). Tigesiklinin vücut dokularına hızlı ve yoğun dağılımı vardır. Klinik olarak komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında doku dağılımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Deri ve akciğer dokusunda da plazmaya göre 3-4 kat yüksek konsantrasyon saptanmıştır⁽¹⁵⁾.

Tigesiklinin in-vitro duyarlılığı ile ilgili olarak Sader ve ark⁽²⁰⁾ tarafından bildirilen 2000-2004 yıllarında 29 ülke ve 6 kıtadan toplam 26,474 Gram pozitif ve Gram negatif bakteriye ait sonuçlar şöyledir: Gram negatif bakterilerde tigesiklin duyarlılığı *E.coli* için % 99.9, *K.pneumoniae* için % 98.1, *Enterobacter* spp. için % 95.5, *Proteus mirabilis* için % 46.9, *Serratia* spp. için % 94.6. Aynı çalışmada nonfermentatif bakterilerdeki tigesiklin duyarlılık oranları; *Acinetobacter* spp. için % 94.5, *Pseudomonas aeruginosa* için % 5.1 (direnç % 77.2), *Stenotrophomonas maltophilia* için % 93.1 olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

GSBL üreten bakterilerde tigesiklinin in-vitro etkinliğini saptamak amacıyla yaptığımız bu çalışmada *E.coli* suşlarında tigesikline duyarlılık % 100, MİK₅₀ 0.50 µg/ml, MİK₉₀ 1 µg/ml'dir. Farklı çalışmalarda tigesiklin için MİK₅₀ 0.12-0.5 µg/ml, MİK₉₀ 0.25-1 µg/ml arasında bildirilmiştir^(13,14,23). Antibiyotiklere olan direncin tigesiklin MİK değerine yansıdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. *Acinetobacter* suşları ile yapılan çalışmada antibiyotik direnci olmayan suşlarda MİK_{50/90} 0.12/0.5 µg/ml iken 1, 2, 3, 4, 5 ve üzeri antibiyotik sınıfına dirençli olan suşlarda MİK_{50/90} değerleri sırasıyla 0.5/1, 0.5/2, 1/2 ve 1/4 µg/ml olarak bulunmuştur⁽²⁾. Sonuçlar henüz kliniğe yansımaya bile tigesiklin aktivitesinde azalma olabileceğini düşündürmekte-

dir ve her antibiyotikte olduğu gibi tigesiklinin de aktivitesini uzun yıllar sürdürebilmesi için rasyonel kullanılmasına dikkat edilmesi gerektiğini vurgular niteliktedir.

Sonuçta antibiyotik direnç artışında GSBL'lerin önemli etkisi olduğu görülmektedir. Tigesiklinin, GSBL pozitif suşlar başta olmak üzere dirençli suşlarla oluşan komplike yumuşak doku ve batın içi infeksiyonların tedavisinde alternatif tedavi seçeneği oluşturduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G: Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması, Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg 2004;11(1):6-7.
2. Badal R, Johnson J, Renteria M, Hoban D: Evaluation of tigecycline in the United States against antimicrobial resistant *Acinetobacter*, 13th International Congress on Infectious Disease, Poster No:1076, Abstract No:66,031; Kuala Lumpur-Malaysia (2008).
3. Bradford PA: Tigecycline: A first class tygecycline, Clin Microbiol Newslett 2004;26:163-8.
4. Chopra I: Glycylcyclines: third-generation tetracyclines antibiotics, Curr Opin Pharmacol 2001;1(5):464-9.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement (M 100-S18), CLSI, Wayne PA (2008).
6. Donnenberg MS: Enterobacteriaceae, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Disease, 6.baskı" kitabında s.2567-87, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
7. EARSS Annual report 2007: 146-47 [http://www.rivm.nl/ears/results/Monitoring_reports/].
8. Emody L, Kerenyi M, Nagy G: Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*, Int J Antimicrob Agent 2003;22(Suppl 2):29-33.
9. Fındık D: *Escherichia türleri*, "Wilke A, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı" kitabında s.2136-47, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
10. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C: Hastane kaynaklı Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, İnfeksiyon Derg 2002;16(2):175-8.
11. Grolman DC: Therapeutic application of tigecycline in the management of complicated skin and skin structure infections, Int J Infect Dis 2007;11(Suppl 1):S7-15.
12. Gür D: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Epidemiyolojisi ve tanısı, "Arman D, Ünal S (eds): Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar" kitabında s.83-100, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2009).
13. Karaoğlu İ, Zer Y, Namıduru M: GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği, ANKEM Derg 2008;22(2):69-71.
14. Kaya I, Göker G, Bal Kayacan Ç, Gürler N: Yoğun bakım izolatu Gram negatif bakterilerde tigesiklin duyarlılığı, ANKEM Derg 2007;21(3):142-5.
15. Korten V, Söyletir G, Leblebicioğlu H, Usluer G, DüNDAR D: In vitro activity of tigecycline against pathogens from Turkey-TEST Program 2006, Int J Antimicrob Agent 2007;29(Suppl 2):S517.
16. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B: Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program, Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59(4):453-7.
17. Natwani D: Tigecycline: clinical evidence and formularly positioning, Int J Antimicrob Agents 2005;25(3):185-92.
18. Pfaller MA, Segreti J: Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases, Clin Infect Dis 2006;42(Suppl 4):S153-63.
19. Pullukçu H, Ulusoy S: Tigesiklin, Flora 2008;13(Ek 3):3-16.
20. Sader HS, Jones RA, Stillwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR: Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents, Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):181-6.
21. Timurkaynak F, Arslan H, Azap OK ve ark: In vitro activity of tigecycline against resistant microorganisms isolated from burn patients, Burns 2008;34(7):1033-6.
22. Ulusoy S: Tigesiklin, ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):117-9.
23. Ünlü GV, Ünlü M, Yağmuroğlu A, Yıldırım D:

- Klinik örneklerden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına tigesiklin etkinliği, ANKEM Derg 2009; 23(1):22-5.
24. Zer Y, Karaoğlan İ, Kılıç İH, Karagöz DI, Namıduru M: Kan kültürlerinden izole edilen *Salmonella* izolatlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği ve genişle-
- miş spektrumlu beta-laktamaz üretimi araştırılması, ANKEM Derg 2008;22(4):198-202.
25. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ: Tigecycline: a novel glycycline antibiotic, Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4(1):9-25.