



Kan Kültürlerinden İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten Gram Negatif Bakterilerde Tigesiklin ve Diğer Antimikrobiyallerin İn vitro Etkinliği ve Karbapenemaz Aktivitesinin Araştırılması

Sündüz Görgeç*, Çiğdem Kuzucu*, Funda Yetkin**, Yasemin Ersoy**

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* izolatları tüm dünyada önemli bir problemdir. Yeni bir glisilsiklin antibiyotik olan tigesiklin (GAR-936) çoğul ilaç direnci olan birçok patojene karşı in-vitro etkili görünmektedir. Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen, GSBL üreten 49 (42 *Escherichia coli*, 7 *Klebsiella spp.*) izolatta tigesiklin, amoksisilin/klavulanik asit, seftazidim, seftriakson, sefepim, piperasilin/tazobaktam, levofloksasilin, minosiklin, ampisilin, amikasin, meropenem etkinliği buyyon mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Amikasin, meropenem ve tigesiklin dışındaki antimikrobiyallerin etkinliği oldukça düşük bulundu. Tigesiklinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırası ile *Escherichia coli* için 0.5 µg/ml, 0.5 µg/ml ve MİK aralığı 0.12-1 µg/ml; *Klebsiella* suşlarında ise tigesiklin MİK aralığı 0.5-1 µg/ml olarak tespit edildi. Ertapenem disk difüzyon yöntemi ve Modifiye Hodge testi (MHT) karbapenemaz aktivitesi için kullanıldı. MHT ile kırk yedi izolatta karbapenemaz aktivitesi saptanmadı. İki izolatta ise karbapenemaz aktivitesi inhibisyon alanı oluşturduğu için değerlendirilemedi.

Sonuç olarak hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen GSBL üreten izolatların hepsi amikasin, meropenem ve tigesikline duyarlı bulunmuş, karbapenemaz aktivitesi saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz; Tigesiklin; Modifiye Hodge Testi.

Efficiency of Tigecycline and other Antimicrobials to Extended Spectrum Beta Lactamase Producing Gram Negative Bacteria in Blood Culture Isolates and Detection in Activity of Carbapenemases

The extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* has become a worldwide problem. Tigecycline (the GAR-936) is a new glycylycline antibiotic has shown in vitro activity against many multidrug-resistant pathogen. In this study, efficiency of tigecycline, amoxicillin/clavulanate, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, piperacillin/tazobactam, levofloxacin, minocycline, ampicillin, amikacin, meropenem were investigated using broth microdilution method in 49 (42 *Escherichia coli*, 7 *Klebsiella spp.*) ESBL-producing gram negative bacteria in bloodstream infection isolates. Antimicrobial activity were low for except amikacin, meropenem and tigecycline. MIC₅₀ and MIC₉₀ values for tigecycline were determined as 0.5 µg/ml and 0.5 µg/ml and MIC range; 0.12- 1µg/ml for *Escherichia coli* strains, MIC range 0.5- 1 µg/ml for *Klebsiella* strains. Ertapenem disk-diffusion method and Modified Hodge test (MHT) were used for carbapenemase activity. In forty seven isolates were not detected for carbapenemase activity with MHT. Carbapenemase activity for two isolates could not be evaluated because of inhibitory activity.

In result of ESBL-producing gram-negative bacteria in blood cultures, all isolates were found to be susceptible to amikacin, meropenem, tigecycline, and carbapenemase activity was not determined.

Key Words: Extended Spectrum B-Lactamase; Tigecycline; Modified Hodge Test.

Giriş

Çoğul antibiyotik direnci gösteren bakterilerle oluşan enfeksiyonlar dünyada ve ülkemizde artış göstermektedir. Bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen patojenlerin başında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşları gelmektedir.^{1,2} Karbapenemler; çoklu dirençli GSBL üreten bakteri enfeksiyonlarında ilk sırada

kullanılan antibiyotiktir.³ Karbapenemlerin özellikle GSBL üreten bakteriler ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılması, karbapenemaz üreten suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur.⁴

Karbapenemaz üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin ve tigesiklin gibi ilaçlar kullanılabilir. Kolistin çoğul dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda ağır yan etkileri nedeniyle çoğunlukla tercih edilmemektedir.⁵ Yeni bir ilaç olan tigesiklin geniş spektrumlu etkisi ile

Başvuru Tarihi: 11.05.2011, Kabul Tarihi: 17.06.2011

Görgeç ve ark.

son yıllarda çoğul ilaç dirençli suşlarda oldukça etkili bulunmuştur.⁶

Bu çalışmada kan kültürlerinde üreyen, GSBL üreten bakterilerde tigesiklin ve diğer antimikrobialerin in-vitro etkinliği ve karbapenemaz aktivitesi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürleri incelendi. Kan kültürlerinin inkübasyonu Bact/Alert 3D (BioMerieux) cihazında yapıldı. Pozitif alarm veren şişeler rutin mikrobiyolojik yöntemler ile araştırıldı. Her bir hasta için sadece bir izolat çalışmaya alındı. Bakterilerin tanımlanmasında klasik bakteriyolojik yöntemler kullanıldı. Bakterilerde GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırıldı. Şüpheli durumlarda sefotaksim/sefotaksim-klavulanik asit Etest stripleri (AB- BIODISK) ile doğrulama yapıldı. GSBL üreten *Klebsiella spp.* ve *E. coli* izolatları çalışma için seçildi. Tüm suşlar için tigesiklin, amoksisilin/klavulanik asit, seftazidim, seftriakson, sefepim, piperasilin/tazobaktam, levofloksasin, minosiklin, ampisilin, amikasin ve meropenem'in minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri buyyon mikrodilüsyon yöntemi ile hazır olarak gelen plaklarda saptandı (Wyeth Pharmaceuticals Inc.). Kalite kontrol suşu olarak ATCC 25922 *E. coli* kullanıldı. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından, *Enterobacteriaceae* üyeleri için belirlenen tigesiklin duyarlılık sınırı ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, direnç sınırı ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ kullanıldı.⁷ Diğer antimikrobialerin MİK değerleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzuna göre değerlendirildi.⁸

İstatistikler SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı.

İzolatların karbapenemaz aktivitesi ertapenem (10 μg) ve meropenem (10 μg) diski kullanılarak standart disk

diffüzyon yöntemi ve Modifiye Hodge testi (MHT) ile tarandı.

Modifiye Hodge testi

MHT için *E. coli* ATCC 25922 suşunun 0,5 McFarland standart süspansiyonu hazırlandı, serum fizyolojik ile 1/10 sulandırıldı. Mueller-Hinton agar plağının yüzeyine disk diffüzyon yönteminde olduğu gibi ekim yapıldı. Plakların merkezine ertapenem diski (10 μg) ve meropenem (10 μg) diski yerleştirildi. Test suşları, bu diskin dört bir kenarından periferine doğru çizgi ekimi şeklinde öze ile ekildi, 35°C'de 16-18 saatlik inkübasyondan sonra diskin etrafındaki yonca görünümü veya test bakterisinin çizgisi ile inhibisyon zonunun kesişme noktasındaki üreme artışı pozitif olarak kabul edildi.⁸

Bulgular

Kan kültürlerinden izole edilen suşların 20'si (%40) yoğun bakım ünitelerinden, 12'si (%24) acil servisten, 15'i (%30) çeşitli servislerden (dört genel cerrahi, beş gastroenteroloji, üç nefroloji, bir hematoloji, bir enfeksiyon hastalıkları, bir göğüs hastalıkları servisi olmak üzere) izole edilmiştir. Toplam 42 *E. coli* ve 7 *Klebsiella spp.* suşunun tamamında amikasin, tigesiklin ve meropenem duyarlı bulunmuştur. Diğer antimikrobialerin duyarlılığı amoksisilin/klavulanik asit için %14, piperasilin/tazobaktam için %51, levofloksasilin için %35, minosiklin için %40 olarak bulunmuştur. Ampisilin tüm suşlarda dirençli bulunmuştur (Tablo 1). *E. coli* suşlarında MİK₅₀ = 0.5 $\mu\text{g/ml}$, MİK₉₀ = 0.5 $\mu\text{g/ml}$, MİK aralığı 0.12- 1 $\mu\text{g/ml}$; *Klebsiella* suşlarında MİK aralığı 0.5-1 $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Karbapenemaz aktivitesi

Disk diffüzyon yöntemine göre ertapenem için zon çapları 19-21 mm arasında olan üç suş bulunmuştur. Bu

Tablo 1. İzole edilen GSBL pozitif suşların antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	<i>E. coli</i> (n/%)	<i>Klebsiella spp.</i> (n/%)	Toplam (n/%)
Seftazidim	9/21	4/57	13/26
Seftriakson	2/5	4/57	6/12
Sefepim	9/21	4/57	13/26
Piperasilin/tazobaktam	23/55	2/29	25/51
Levofloksasin	12/29	5/71	17/35
Minosiklin	18/43	2/29	20/40
Ampisilin	0/0.0	0/0.0	0/0.0
Amikasin	42/100	7/100	49/100
Meropenem	42/100	7/100	49/100
Tigesiklin	42/100	7/100	49/100

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten Gram Negatif Bakterilerde Tigesiklin ve Diğer Antimikrobiyallerin İn vitro Etkinliği ve Karbapenemaz Aktivitesinin Araştırılması

Tablo 2. GSBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında tigesiklin ve diğer antimikrobiyallerin MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$)

Antibiyotik	<i>E.coli</i> (n:42)			<i>Klebsiella spp.</i> (n:7)*
	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı
Amoksisilin/klavulanikasıit	8->32	32	>32	2->32
Seftriakson	0,12->64	>64	>64	0,06->64
Seftazidim	<8->32	16	>32	<8->32
Sefepim	<0,5->32	32	>32	<0,5-32
Ampisilin	>32	>32	>32	16->32
Piperasilin/tazobaktam	2->128	16	>128	4->128
Amikasin	<0,5-16	2	8	< 0,5-8
Minosiklin	1->16	8	16	<0,5-16
Levofloksasin	0,03->8	>8	>8	0,06->64
Meropenem	<0,06-1	<0,06	<0,06	<0,06-1
Tigesiklin	0,12-1	0,5	0,5	0,5-1

* n < 10 olan *Klebsiella spp.* suşlarında MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri verilmemiştir.

suşların karbapenemaz aktivitesi MHT ile saptanmamıştır. GSBL üreten tüm isolatlar MHT ile taranmıştır. Kırk yedi izolatta karbapenemaz aktivitesi saptanmamıştır. İki izolatin karbapenemaz aktivitesi ise inhibisyon alanı oluşturduğu için değerlendirilememiştir.

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde GSBL üreten mikroorganizmalar özellikle cerrahi ve yoğun bakım bölümlerinde ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu bölümlerde ortaya çıkan bakteriyemilerde GSBL üretimi; tedavide gecikme, hastanede yatış süresinin uzaması, maliyet, mortalite ve morbiditeyi artıran bağımsız bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır. Aynı şekilde GSBL üreten genlerin klonal yayılımı ile diğer bakterilere de direnç genleri aktarılabilmektedir.⁹⁻¹² Son yıllarda kinolon ve beta laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklere direnç sıklığı gittikçe artmaktadır. GSBL üreten bakterilerde direnç genlerinin plazmid, transpozon ve integron aracılı aktarımı nedeniyle sıklıkla florokinolon, tetrasiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol gibi ilaçlara çapraz direnç gözlenebilmektedir.¹³ Diğer yandan beta laktamaz inhibitörlerine karşı gelişen dirençten çoğunlukla Bush sınıflamasına göre Bush 2br grup beta laktamaz enzimi ve porin kaybı sorumlu tutulmaktadır.¹⁴ İnhibitör kombinasyonlarına direncin artmasında; klavulanat içeren preparatların hastanelerde ve genel olarak kullanım sıklığının artmasının da rol oynayabileceği bildirilmiştir.¹⁵ Bölgemizde Kızırgil ve ark. 2004' te yapmış olduğu çalışmada GSBL üreten kan isolatlarındaki antibiyotik duyarlılıklarını siprofloksasin için %64, piperasilin/tazobaktam için %50 ve amoksisilin/klavulanik asit için %19 olarak bulmuşlardır.¹⁶ Yaptığımız bu çalışmada ise amoksisilin/klavulanik asit duyarlılığı %14, piperasilin/tazobaktam duyarlılığı benzer şekilde %51

bulunmakla birlikte, kinolon duyarlılığının %35' lere düştüğü gözlenmiştir.

Karbapenemler GSBL üreten bakterilere karşı tedavide en etkin antibiyotiklerdir.³ Bununla birlikte tüm dünyada karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile gelişen enfeksiyonların artış göstermesi endişe verici bir durumdur. Ülkemizde karbapenemaz aktivitesi gösteren *Enterobacteriaceae* isolatları çoğunlukla yoğun bakım bölümlerinden olmak üzere OXA-48 ve KPC-kp ile ilişkili bulunmuştur.^{17,18} Yakın zamanda hastanemizde Kuzucu ve ark. GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında ertapenemin in vitro aktivitesi ile ilgili yapmış olduğu çalışmada iki *E.coli*, bir *K.pneumoniae* ve bir *K.oxytoca* suşunda MHT ile karbapenemaz aktivitesi saptamışlardır. Bu suşların ikisi kan kültürlerinden izole edilmiştir.¹⁹ Bu çalışmada ise izole edilen bakterilerde karbapenemaz aktivitesi saptanmamıştır.

GSBL üreten suşlara bağlı enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler oldukça etkin olmakla birlikte karbapenemaz üretimi ampirik tedavide alternatif ilaç seçeneklerinin göz önünde tutulmasını gerektirmektedir. Bunlardan biri olan tigesiklin (GAR-936), tetrasiklin yapısına N-alkil-glisilamid eklenmesi ile oluşturulmuş minosiklin türevi bir ilaçtır. Tigesiklin tetrasiklinlere karşı geliştirilmiş olan *tet* genleri aracılığı ile ortaya çıkan ribozomal korunma ve efluks sisteminin neden olduğu direnç mekanizmalarına karşı farklı molekül yapıyla korunmaktadır. Böylelikle *P. aeruginosa* ve bazı *Protens spp.* dışında çoklu dirençli klinik önemi olan bakterilerde oldukça etkin bir rol oynamaktadır.^{20,21} Tigesiklin gram pozitif ve gram negatif bakteriler, anaeroplara, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, vankomisine dirençli enterokoklar, GSBL ve/veya AmpC tipi beta laktamaz üreten *E. coli* ve *K.pneumoniae*, nazokomiyal çoğul

dirençli *Acinetobacter* gibi bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda geniş spektrumlu etkisi ile iyi bir tedavi seçeneğidir. Tigesiklin, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda ve komplike akciğer enfeksiyonlarında da etkili bulunmuştur.²²⁻²⁴

Altı kıtadan yetmişin üzerinde merkezin katıldığı bir çalışmada 26.474 kan kültür izolatında tigesiklin çalışılmış; 3217 *E.coli*'de MİK₅₀ 0.12 µg/ml ve MİK₉₀ 0.25 µg/ml; 1503 *Klebsiella spp.*'de MİK₅₀ 0.5 µg/ml ve MİK₉₀ 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *E.coli*'lerin %6.2' de, *Klebsiella*'ların %18.5'da GSBL saptanmıştır. GSBL üreten *E.coli*'lerde tigesiklin (MİK₉₀ 0.5 µg/ml) mükemmel aktivite göstermiştir.²⁵ Hoban ve ark.'nın 2004 yılında yapmış olduğu Asya, Avrupa ve Güney Amerika'nın dahil olduğu TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) programında, MİK₉₀ değerleri GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* için 0.5 ve 2 µg/ml olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada GSBL üretiminin tigesiklin aktivitesini çok az etkilediği gösterilmiştir.²⁶ Dowzicky ve ark.'nın 2005-2007 yılları arasında ABD'de yapmış olduğu TEST çalışmasında ise tigesiklin duyarlılığı GSBL pozitif *E.coli* için %100, *K.oxytoca* için %98.6, *K.pneumoniae* için %89.7 olarak bulunmuştur. MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.25, 1 ve 4 µg/ml olarak saptanmıştır.²⁷ Vardar ve ark.'nin yapmış olduğu çalışmada tigesiklinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri *E.coli* suşları için 0.25 µg/ml ve 0.5 µg/ml, *K.pneumoniae* suşları için 0.5 µg/ml ve 1.0 µg/ml olarak saptanmıştır.²⁸ Altındiş ve ark. ise kan kültürlerinden izole edilen etkenlerde tigesiklinin MİK değerlerini GSBL pozitif *E.coli* için < 0.12-1 µg/ml, *Klebsiella spp.* için 0.25-2 µg/ml aralığında bulmuşlardır.²⁹ Çalışmamızın sonuçlarına göre GSBL pozitif *E.coli* suşlarında tigesiklin MİK aralığı 0.12- 1 µg/ml MİK₅₀ ve MİK₉₀:0.5 µg/ml, *Klebsiella spp.* suşlarında tigesiklin MİK aralığı 0.5 -1 µg/ml bulunmuştur. Bu değerler yurt içi ve yurt dışı çalışmalara paralel olarak GSBL pozitif olan bakterilerde tigesiklinin invitro etkin olduğunu göstermektedir.

Yapılmış çalışmalarda özellikle GSBL üreten *K.pneumoniae*' da olmak üzere tigesiklin direnci saptanabilmektedir. Yıldız ve ark. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* üzerinde yapmış olduğu çalışmada tigesiklin duyarlılığını %100 ve %86.6 olarak bulmuşlardır.³⁰ Yaptığımız bu çalışmada 42 *E.coli* ve 7 *Klebsiella* izolatında suş sayısı az olmakla birlikte tigesiklin direnci saptanmamıştır.

Sonuç olarak hastanemizde GSBL pozitif olan kan kültür izolatlarının hepsi amikasin, meropenem ve tigesikline duyarlı bulunmuş, karbapenemaz aktivitesi saptanmamıştır. GSBL pozitif izolatlarda tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle karbapenemaz aktivitesinin takip edilmesi ve tigesiklin gibi yeni

antimikrobiyal ilaçların duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Canto'n R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 144-53.
2. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, et al. Prevalence of extended-spectrum β-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1):154-8.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β-Lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18: 657-86.
4. Poirel L, Heritier C, Spicq C, Nordmann P. In vivo acquisition of high-level resistance to imipenem in *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3831-3.
5. Akalın H. Kolistin. *ANKEM Derg* 2007; 21(Ek 2): 26-8.
6. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylycine, the 9-*t*-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 73-44.
7. Wyeth Pharmaceuticals Inc.: Tygacil Product Insert, June 2005, Philadelphia (PA), <http://www.tygacil.com>.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth informational supplement. CLSI document M 100- S19, Clinical and Laboratory Standards Institute 2009; Wayne, Pennsylvania.
9. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 913-20.
10. Bagattini M, Crivaro V, Popola AD, Gentile F, Scarcella A, Triassi M, Villari P, Zarrilli R. Molecular epidemiology of extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:979-82.
11. Giske CG, Monnet DL, Cars O, et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:813-21.
12. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreten *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. *İnönü Üniv. Tıp Fak. Dergisi* 2006;13:147-50.
13. Poirel L, Villa L, Bertini A et al. Expanded-spectrum β-lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 803-4.
14. Moolman GJJ, Jankowitz CE, Bezuidenhout S, Pitout DD. Beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* an ever present threat. *SAMJ* 2006; 96: 331-4.
15. Chaibi EB, Sirot D, Paul G et al. Inhibitor-resistant TEM β-lactamases: phenotypic, genetic and biochemical characteristics. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 447-58.
16. Kızırgil A, Yakupoğulları Y, Şenol F, Toraman Aşçı Z. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfek Derg* 2005; 19: 111-4.
17. Carre'r A, Poirel L, Eraksoy H et al. Spread of OXA-48 positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2950-4.
18. Uş E, Tekeli A, Arıkan Akan O, Dolapçı İ, Şahin F, Karahan ZC. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated between 2004-2007 in Ankara University Hospital, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 1-10.
19. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının eritopenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 28-35.

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten Gram Negatif Bakterilerde Tigesiklin ve Diğer Antimikrobiyallerin İn vitro Etkinliği ve Karbapenemaz Aktivitesinin Araştırılması

20. Peterson LR. A review of tigecycline the first glycycline. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 215-22.
21. Doan T, Fung HB, Mehta D et al. Tigecycline: A glycycline antimicrobial agent. Clin Ther 2006; 28: 1079-106.
22. Betriu C, Culebras E, Gómez M, Rodríguez Avial I, Picazo JJ. In vitro activity of tigecycline against *Bacteroides* species. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 349-52.
23. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 185-92.
24. Fritsche TR, Kirby J, Jones RN. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and gram-positive cutaneous infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49: 201-9.
25. Sader HS, Jones RN, Stilwell M et al. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 181-6.
26. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, et al. 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.
27. Dowzicky MJ, Park CH. Update on antimicrobial susceptibility rates among Gram negative and Gram-positive organisms in the United States: Results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2005 to 2007. Clin Ther 2008; 30: 2040-50.
28. Vardar G, Ünlü M, Yağmuroğlu A, Yıldırım D. Klinik örneklerden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına tigesiklin etkinliği. Ankem Derg 2009; 23: 22-5.
29. Altındış M, Şafak B, Demirdal T, Çetinkaya Z, Aktepe OC. Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerde tigesiklin duyarlılığı. Ankem derg 2007; 21: 171-4.
30. Yıldız F, Karakoç E, Cesur S, Ağün Z, İrmak H, Kınıklı S, Demiröz PA. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* sularının tigesiklin, ertapenem, imipenem duyarlılıkları ile *P. aeruginosa* sularının imipenem, ertapenem ve kolistin duyarlılıklarının e-test yöntemiyle belirlenmesi. Klimik Derg 2007 (p13-033) 368.

İletişim Adresi: Dr. Sündüz GÖRGEÇ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

MALATYA

İş Tel: 0-422-3410660/ 4813

e-mail: sunduzgorgec@yahoo.com