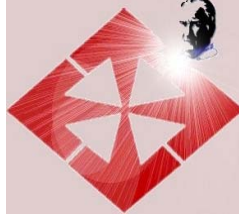


BAŐKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI



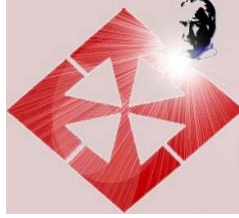
**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE BAKTERİYEMİ ETKENİ OLARAK
İZOLE EDİLEN DİRENÇLİ BAKTERİLERDE İN VİTRO
TİGESİKLİN DUYARLILIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sedef ÖZBALIKÇI KARAMAN

Ankara, 2007

BAŐKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI



**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE BAKTERİYEMİ ETKENİ OLARAK
İZOLE EDİLEN DİRENÇLİ BAKTERİLERDE İN VİTRO
TİGESİKLİN DUYARLILIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sedef ÖZBALIKÇI KARAMAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hande ARSLAN

Ankara, 2007

TEŞEKKÜR

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji eğitimimi en iyi Şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı baŐkanı Sayın Prof. Dr. Hande Arslan olmak üzere, Sayın Doç. Dr. Funda Timurkaynak, Yard.Doç. Dr. Özlem Kurt Azap ve Uzm. Dr. Süheyla Serin Senger'e ve desteğinden dolayı Sayın Yard. Doç. Dr. Hale Turan'a Őukranlarımı sunarım.

Tezimin her aŐamasında büyük emeği olan ve eğitimime değerli katkuları olan tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Hande Arslan'a, mikrobiyoloji laboratuvarı çalıŐanlarına, araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma ve her türlü fedakrlıkla çalıŐmalarımda desteğini esirgemeyen sevgili eŐim Aytekin Karaman ve annem Fikriye zbalıki'ya teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Sedef ÖZBALIKÇI KARAMAN

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE BAKTERİYEMİ ETKENİ OLARAK
İZOLE EDİLEN DİRENÇLİ BAKTERİLERDE İN VİTRO
TİGESİKLİN DUYARLILIĞI**

ÖZET

Hastane kaynaklı infeksiyonlar, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların %30'unda görülen, mortalite ve morbiditeyi önemli oranda etkileyen infeksiyonlardır. İzole edilen mikroorganizmaların artan antibiyotik direnç problemleri göz önüne alındığında mortalite oranının yükselmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle nozokomiyal bakteriyeminin erken tanısı ve etkin tedavisi prognoz açısından çok önemlidir. Mikroorganizmalarda görülen direnç oranının artmasıyla çeşitli tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Glisilsiklinler, minosiklin ve demetil deoksitetrasikline dimetil glisilamin eklenmesi ile oluşan yeni bir tetrasiklin grubudur. Tigesiklin, bu grubun kullanıma giren ilk üyesidir ve geniş spektrumu ile umut vaat etmektedir. Bu çalışmada tigesiklinin yoğun bakımda yatan hastalarda bakteriyemi etkeni olarak izole edilen dirençli gram negatif mikroorganizmalara karşı etkinliğinin in vitro olarak araştırılması planlanmıştır. Farklı YBÜ'de, farklı tarihlerde yatan hastalardan izole edilen 46 genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) salgılayan *E.coli*, 32 GSBL salgılayan *K.pneumoniae* ve 40 çok antibiyotiğe dirençli *A.baumannii* suşu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan bakterilerin %36.4'ü primer bakteriyemi etkenidir. Çalışmamızda, GSBL pozitif *E.coli* suşları için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla ≤ 0.5 µg/ml ve ≤ 1 µg/ml, GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşları için ise sırasıyla ≤ 1 µg/ml ve ≤ 1.5 µg/ml olarak saptanmıştır. *A.baumannii* suşları için ise MİK₅₀ değeri ≤ 1.5 µg/ml, MİK₉₀ değeri 2 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sekonder bakteriyemi etkeni olan dirençli gram negatif suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde tigesiklinin etkin olduğunun gösterilmesi, bu antibiyotiğin kan dolaşım infeksiyonlarında da kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler: Yoğun Bakım Ünitesi, Kan dolaşım enfeksiyonları, Dirençli gram negatif bakteriler, Tigesiklin

IN VITRO TIGECYCLINE SUSCEPTIBILITIES OF RESISTANT MICROORGANISMS ISOLATED IN INTENSIVE CARE UNITS AS THE CAUSE OF BACTEREMIA

ABSTRACT

Nosocomial infections that are seen in 30% of patients in intensive care units (ICUs) considerably affect the mortality and morbidity rates. In view of increasing antibiotic resistance rates of isolated microorganisms the increase of mortality rate is inevitable. Therefore, early diagnosis and effective treatment of nosocomial bacteremia are important. With the increase of microbial resistance rates, various treatment protocols are being developed. Glycylcyclines are a new tetracycline group obtained by adding dimetil glycilamine to minocycline and demetil deoxytetracycline. Tigecycline is the first member of this group that is in use, and it is promising with its broad spectrum. In this study, we aimed to investigate the in vitro activity of tigecycline against resistant gram-negative organisms isolated as the cause of bacteremia in patients of intensive care units. We included 46 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli*, 32 ESBL producing *K. pneumoniae* and 40 multidrug-resistant *A. baumannii* isolates that were isolated from patients of various ICUs at different times. Of the studied bacteria, 36.4% were the cause of primary bacteremia. The MIC₅₀ and MIC₉₀ values for the ESBL-positive *E. coli* were ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ and ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, respectively, whereas they were ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ and ≤ 1.5 $\mu\text{g/ml}$ for ESBL-positive *K. pneumoniae*. For the *A. baumannii* isolates the MIC₅₀ value was ≤ 1.5 $\mu\text{g/ml}$, and the MIC₉₀ value was 2 $\mu\text{g/ml}$. The demonstrated high activity of tigecycline in the treatment of secondary bacteremia caused by resistant gram negative isolates may suggest the potential use of this antibiotic also in bloodstream infections.

Key words: Intensive care unit, Bloodstream infection, Resistant gram-negative bacteria, Tigecycline.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT AND KEY WORDS)	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1. Yoğun Bakım İnfeksiyonları, Tanımlar, Etkenler	1
1.2. Dirençli Mikroorganizmalarda Tedavi Alternatifleri	5
1.3. Tetrasiklinler ve Glisilsiklinler	5
1.3.1. Glisilsiklinlerin Keşfi	6
1.3.2. Glisilsiklinlerin Etki Mekanizmaları	7
1.3.3. Farmakokinetik ve Farmakodinami.....	7
1.3.4. Antimikrobiyal Aktivite	8
1.3.5. Klinik Çalışmalar.....	9
1.3.6. Tigesiklinin Yan Etkileri	10
2. AMAÇ.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Örneklerin Toplanması	12
3.2. İdentifikasyon ve Duyarlılık Testleri.....	12
4. BULGULAR	15
4.1. Suşların Özellikleri	15
4.2. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları	15
4.3. Tigesiklin MİK Değerleri	16
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
7. KAYNAKLAR.....	29

KISALTMALAR DİZİNİ

- YBÜ** : Yoğun Bakım Ünitesi/Üniteleri
- ICU** : Intensive Care Unit
- GSBL** : Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
- ÇAD** : Çoklu antibiyotik direnci
- MİK** : Minimal inhibitör konsantrasyon
- EPIC** : European Prevalance of Infection in Intensive Care
- MRSA** : Metisilin dirençli *S. aureus*
- KNS** : Koagulaz negatif stafilokok
- MRKNS** : Metisilin dirençli Koagulaz Negatif Stafilokok
- FDA** : Food and Drug Administration
- CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute
- EMB** : Eozin Metilen Blue
- NNIS** : National Nosocomial Infections Surveillance System

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo-1: Nozokomiyal bakteriyemi için risk faktörleri	3
Tablo-2: <i>tet</i> ve <i>otr</i> genleri aracılığıyla gelişen direnç mekanizmaları.....	6
Tablo-3: Çalışmaya alınan izolatların yoğun bakım ünitelerine göre dağılım.....	17
Tablo-4a: Çalışmaya alınan GSBL pozitif <i>E.coli</i> ve <i>K.pneumoniae</i> izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları.....	17
Tablo-4b: Çalışmaya alınan <i>A.baumannii</i> izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları.....	17
Tablo-5: Çalışmaya alınan bakterilerin tigesiklin için MİK aralıkları, MİK ₅₀ ve MİK ₉₀ değerleri	18
Tablo-6: <i>A.baumannii</i> suşlarının antibiyotik direnç fenotipleri ve tigesiklin MİK aralıkları	19
Tablo-7: GSBL pozitif <i>E.coli</i> ve <i>K.pneumoniae</i> suşlarının diğer antibiyotiklere olan duyarlılığına göre tigesiklin MİK ₅₀ ve MİK ₉₀ değerleri.....	20
ŞEKİL-1: Tigesiklin	6

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1 Yoğun Bakım İnfeksiyonları, Tanımlar, Etkenler

Hastane kaynaklı infeksiyonlar, genellikle hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra ve taburculuktan sonraki 10 gün içinde gelişir. Bu tanıma uzun inkübasyonlu infeksiyonlar (protez, cerrahi alan infeksiyonları) dahil edilmemiştir (1). Mortalite ve morbiditeyi önemli oranda etkileyen bu infeksiyonlar yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların ortalama %30'unda görülmektedir (2).

Hastaneye yatan hastalarda teşhis ve tedavi amaçlı birçok girişim yapılmaktadır. Her girişim infeksiyon riskini de beraberinde getirmektedir. Konak savunmasının bozulması ve/veya organizmanın virülansının artması sonucu infeksiyon riski artar. İnvaziv girişimlerin ve büyük cerrahi işlemlerin fazla uygulandığı, geniş YBÜ 'nin olduğu hastanelerde, hastane infeksiyonlarıyla sık karşılaşmaktadır.

Yoğun bakım ünitesinde görülen infeksiyon oranları ve tipleri, hastaneler arasında ve aynı hastanenin farklı yoğun bakım birimlerinde çeşitlilik gösterir. Örneğin EPIC (Avrupa Yoğun Bakım Üniteleri Nozokomiyal İnfeksiyon Prevalansı) çalışmasında YBÜ'nde görülen infeksiyon oranlarının %10-21 arasında değiştiği, infeksiyon sıklığının ve infeksiyonlara bağlı mortalitenin en sık Yunanistan ve Portekiz'de görüldüğü raporlanmıştır (3). Ülkemizde ise YBÜ'nde görülen infeksiyon oranları %5.3-56.1 arasında bildirilirken, kan dolaşım infeksiyonları için bu oran %15-33 olarak saptanmıştır (4). Nozokomiyal bakteriyemiler, YBÜ'lerinde görülen infeksiyonlar arasında genellikle ilk üç sırada yer almaktadır (2, 5, 6).

Nozokomiyal bakteriyemi; hastanede yatan, klinik sepsis bulgularından en az birisinin varlığı ve laboratuvar (kan kültürü) olarak kanıtlanmış infeksiyonu bulunan hastada gelişen bakteriyemidir. Nozokomiyal bakteriyemiler; primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Hangi odaktan kaynaklandığı belirlenemeyen bakteriyemiler primer

bakteriyemi olarak tanımlanır. Bu tanıma kataterlere bağlı gelişen bakteriyemiler de dahil edilmektedir (1, 7).

Nozokomiyal bakteriyemiler, hastaların hastaneye yatış süresini uzatmakta, ek tedavi maliyeti getirmekte ve ölüm oranını arttırmaktadır. Bir çalışmada nozokomiyal bakteriyemiye bağlı kaba ölüm oranı %35-40, atfedilen ölüm oranı ise %27 olarak verilmektedir (4). Fransa’da yapılan çok merkezli bir başka çalışmada, YBÜ’de gelişen kan dolaşım infeksiyonlarının mortaliteyi üç kat artırdığı gösterilmiştir (5).

Nozokomiyal bakteriyemi gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri dört başlık altında toplanabilir (2, 8):

1.Konağa ait faktörler

2.Mikrobiyal faktörler

3.Tedaviye ait faktörler

4.Çevresel faktörler

Bu başlıklar Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1: Nozokomiyal bakteriyemi için risk faktörleri

Konağa ait faktörler

İleri yaş
Altta yatan hastalık
Hastalığın şiddeti
Beslenme bozukluğu

Mikrobiyal faktörler

Mikroorganizmanın tipi ve virülansı
Bakteriyel inokulum
Konak kolonizasyonu
Antimikrobiyal direnç

Tedaviye ait faktörler

Yoğun bakımda kalış süresi
İnvaziv işlemler
Yabancı cisim varlığı
Primer infeksiyon için uygun olmayan tedavi

Çevresel faktörler

Yoğun bakım ünitesinde yatış
Standart önlemlere uyulmaması

Bakteriyemiler, diğer nozokomiyal infeksiyonlarda olduğu gibi endojen ya da ekzojen bir kaynaktan bakterinin invazyonu ile gelişmektedir.

Endojen: Hastanede uzun süre ya da hastaneye sık aralıklarla yatış, kullanılan antibiyotik kullanımının sıklığı, çeşitliliği ve spektrumunu dirençli bakterilerin kolonizasyonunu artırır. Uygulanan invaziv girişimler ile konak savunmasının bozulması, bu mikroorganizmaların invazyonuna yol açar. En sık karşılaşılan kolonizasyon bölgeleri orofarenks, gastrointestinal sistem ve üriner sistemdir.

Ekzojen: Sağlık personelinin infeksiyon kontrol önlemlerine uymaması ve hastadan hastaya mikroorganizmaların taşınması, kontamine sıvı ya da kan ve kan ürünlerinin parenteral olarak verilmesi, temiz olmayan ya da sterilizasyonu bozulmuş aletlerle hastaya müdahale edilmesi mikroorganizmaların invazyonuna ve infeksiyonun oluşmasına yol açar.

Bakteriyeminin spesifik tanı koydurucu klinik bulgusu yoktur. Hastalarda erken belirti olarak uykuya eğilim, halsizlik, konfüzyon, bulantı, kusma görülebilir ya da hastada ateş veya hipotermi, titreme, ajitasyon, taşikardi, hiperventilasyon, şuur değişikliği gibi

sepsis bulguları saptanabilir. Sekonder bakteriyemilerde, primer infeksiyon odağına ait bulgular olabilir.

Nozokomiyal bakteriyeminin erken tanısı prognoz açısından çok önemlidir. Tanı koymada hastanın klinik ve laboratuvar bulguları yol gösterici olsa da kesin tanı kan kültürleri ile konur.

Nozokomiyal bakteriyemi düşünülen hastalarda, uygun kültürler alındıktan sonra ampirik tedavi başlanır. Ampirik tedavinin erken başlanması mortaliteyi önemli oranda etkilemektedir. Ampirik antibiyotik tedavisinde; hastanın yattığı servis, daha önce aldığı antibiyotikler, altta yatan hastalıklar, uygulanan girişimler ve primer infeksiyon odağı göz önünde bulundurulur. Nozokomiyal bakteriyemi etkenleri, o dönemde kullanılan antibiyotiklere ve altta yatan hastalığa göre değiştiğinden, hastanın yattığı serviste son zamanlarda hangi bakterilerin ürediği ve bu bakterilerin duyarlılık durumunun iyi bilinmesi gerekir.

Hastane kaynaklı infeksiyon etkenleri yıllar içinde giderek artan oranda direnç geliştirmektedir. *S.pyogenes*'e bağlı lohusa ateşi ve ölümlerin saptanmasıyla tanımlanmaya başlanan hastane infeksiyonlarının daha sonra Amerika'da 1940-1950 yılları arasında *S.aureus*'a bağlı nozokomiyal pandemiyle gündeme gelmesi, ulusal ve uluslararası sürveyans çalışmalarının başlamasına neden olmuştur (9). 1970'li yıllarda *E.coli* ve diğer gram negatif bakteriler daha sıkken, 1980'li yıllardan itibaren değişen oranlarda metisillin dirençli stafilokoklar ve dirençli gram negatif bakteriler, hastane infeksiyon etkenleri olarak bildirilmiştir (10). Doksanlı yıllardan itibaren vankomisin dirençli enterokoklar, vankomisine duyarlılığı azalmış stafilokoklar, vankomisine dirençli stafilokoklar ve her şeye dirençli *A.baumannii* ve *P.aeruginosa*'ya bağlı gelişen nozokomiyal infeksiyonlar tanımlanmıştır (11). Edinsel antimikrobiyal direnç mekanizmalarından; stafilokoklarda metisilin, enterokoklarda vankomisin, *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp* ve *Enterobacter spp*'de kromozomal ve plazmid aktarımlı beta laktamazlar ve/veya eflüks pompası en sık karşılaşılanlarıdır.

1.2. Dirençli Mikroorganizmalarda Tedavi Alternatifleri:

Mikroorganizmalarda görülen direnç oranının artması nedeniyle farklı tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kombinasyon tedavileri ve/veya kolistin gibi eski antibiyotiklerin yeniden gündeme gelmesi, yeni antibiyotiklerin üretilmesi bu çalışmalara örnek olarak verilebilir (2, 12, 13).

1.3. Tetrasiklinler ve Glisilsiklinler:

Tetrasiklinler 1948 yılında keşfedilmiş bir antibiyotik grubudur. Bakterilerde, aminoasit tRNA'nın ribozomal reseptöre bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe eder. Bu antibiyotik grubunun etki spektrumunda gram pozitif, negatif, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp*, *Rickettsia spp* ve bazı protozoa grubu parazitler yer almaktadır. Bakteriyel direnç oranı arttıkça klinik kullanımı azalan bu antibiyotik grubuna karşı gelişen direnç mekanizmaları; antibiyotik eflüks pompası ya da ribozomal korunma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tetrasiklinlere karşı gelişen direnç mekanizmalarından en önemlisi; genetik mobil genler (*tet* genleri) ile oluşan enerji bağımlı pompa sistemi ile ilacın hücre dışına atılmasıdır. Yirmi yedi farklı tetrasiklin direnç geni (*tet*), 3 oksitetrasiklin (*otr*) direnç geni ve 1 gen düzenleyici *tcr3* tanımlanmıştır. On yedi *tet* geni, *tcr3* ve 1 *otr* geni membran transport proteinlerini kodlar ve eflüks pompalarının enerji bağımlı çalışmasına aracılık eder. Bu tip direnç kromozom, transpozon ya da plazmid bağımlıdır. Bu direnç genleri spesifik membran proteinlerinin sentezlenmesine ve ilacın antiport mekanizma ile hücre dışına atılmasına yol açar. Ribozomal korunma ise, GTP bağımlı proteinlerle tetrasiklinlerin ribozomlara bağlanmasını engellemek şeklindedir. Ayrıca *B.fragilis*'te tetrasiklinin modifikasyonu ile oluşan direnç tanımlanmıştır (14)

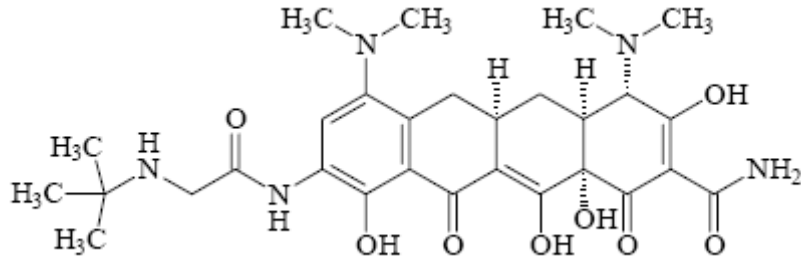
Enterobacteriaceae grubunda genellikle *tet(A)* ve *tet(E)* genleri ile gelişen direnç mekanizmaları saptanırken *S.aureus*'ta *tet(K)* ve *tet(M)*, *S.pneumoniae*'da ise *tet(M)* ve *tet(O)* genleriyle daha sık karşılaşılmaktadır (15).

Tablo-2: *tet* ve *otr* genleri aracılığıyla gelişen direnç mekanizmaları (14)

Eflüks	Ribozomal korunma	Enzimatik	Bilinmeyen
<i>tet</i> (A), (B), (C), (D), (E)	<i>tet</i> (M) <i>tet</i> (O)	<i>tet</i> (X)	<i>tet</i> (U) <i>otr</i> (C)
<i>tet</i> (G), (H), (I), (J)	<i>tet</i> (Q), (S), (T)		
<i>tet</i> (K), (L)	<i>tet</i> (W)		
<i>tet</i> (V)	<i>tet</i>		
<i>tet</i> (Y), (Z)	<i>otr</i> (A)		
<i>tcr3</i>	<i>tetP</i> (B)		
<i>tet</i> (30), (31)			
<i>otr</i> (B)			
<i>tetP</i> (A)			

1.3.1. Glisilsiklinlerin Keşfi:

Bin dokuz yüz doksan yılından itibaren tetrasiklinlerin gelişen dirence karşı tekrar yapılandırılması çalışmalarında bu grubun eski üyeleri üzerinden yeni analoglar oluşturulmuştur. Bunun sonucu olarak *tet* eflüks geni içeren ve ribozomal korunma ile direnç gösteren suşlara etkin olan 9-bütilglisintetrasiklin analogu keşfedilmiştir. Bu molekül glisilsiklin olarak adlandırılmıştır ve geliştirilerek minosiklinin 9-t-bütilglisilamido derivasyonu sağlanmıştır (16). (şekil-1)



Şekil-1: tigesiklin

1.3.2. Glisilsiklinlerin Etki Mekanizması:

Glisilsiklinler de tetrasiklinler gibi bakteri ribozomlarının 30S alt ünitelerine bağlanarak protein sentezini elongasyon basamağında inhibe ederler. Tetrasiklinlerle aynı ribozom alt birimlerine bağlanmalarına rağmen, bu antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalara karşı etkinliğinin olmasının nedeni, glisilsiklinlerin bu alt ünitelere tetrasiklinlere göre beş kat daha fazla bağlanmasıdır (14, 15, 17).

1.3.3. Farmakokinetik ve Farmakodinamik:

Oral biyoyararlanımın iyi olmaması nedeniyle tigesiklinin intravenöz uygulanması önerilmektedir (18).

Radyoaktif karbon işaretli tigesiklinle yapılan sağlıklı insan çalışmalarında tigesiklinin maksimum konsantrasyonuna ulaştığı süre infüzyonun otuzuncu dakikasında ölçülmüş ve en fazla radyoaktivitenin kemik, karaciğer, dalak ve böbrekte olduğu saptanmıştır. Bu dokularda, zaman bağımlı konsantrasyonu plazmadakinden sekiz kat fazla olarak ölçülmüştür. Yine bu dokularda dozlamadan bir hafta sonra halen radyoaktivite saptanması, tigesiklinin bu dokularda yarılanma ömrünün 200 saati aştığını göstermiştir (19). Aynı çalışmada 100 mg yükleme dozu ve ardından 12 saat arayla 50 mg uygulanması ile inflamatuvar sıvılara geçişi %74 olarak saptanmıştır. Lefort ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada (20); enterokokal endokardit oluşturulan tavşanlarda tigesiklin serum yarı ömrünün 3.3 ile 3.6 saat arasında değiştiği gösterilmiştir.

Tigesiklin dokulara hızlı ve yoğun dağılır, geniş dağılım hacmine (7-10 L/kg) sahiptir. In vivo olarak proteine bağlanma oranı, serum ilaç konsantrasyonu 0.1µg/ml iken %71 ve 1µg/ml iken %87 olarak ölçülmüştür (18)

Dolaşımında tigesiklinin aktif metabolitinin varlığının araştırıldığı çalışmalarda, sağlıklı insanlarda 100 mg tek doz, ardından 50 mg 5 doz uygulaması sonrasında tigesiklinin iki major metabolik yolunun olduğu saptanmıştır:

1. Glukronidasyon
2. N-asetil-9-aminominosiklin metaboliti

Yine aynı çalışmada ilacın %59 oranında feçesle, %33 oranında idrarla atıldığı saptanmıştır (21).

Gönüllü sağlıklı deneklerle yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyet açısından tigesiklinin farmakokinetiğiyle ilgili fark saptanamamıştır (22).

Renal fonksiyonlar açısından bakıldığında, Troy ve arkadaşlarının (23) yapmış olduğu bir çalışmada renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir. Bu hasta grubunda ilacın diyalizden iki saat önce ya da dört saat sonra verilmesi önerilmektedir

Hafif ya da orta (Child-Purgh sınıflamasına göre A ve B) derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yokken ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Purgh C) olanlarda dozun % 50 azaltılması önerilmektedir (24).

Yapılan çalışmalarda digoksin ve warfarinle kullanılırken bu ilaçların serum düzeylerini veya klirenlerini etkileyebileceği gösterilmiştir (24).

Tetrasiklinler gibi glisilsiklinler de sekiz yaş altına ve gebelere önerilmemektedir (24, 25).

1.3.4. Antimikrobiyal Aktivite:

Yapılan in vitro çalışmalarda tigesiklinin *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, birçok enterobakter, *Acinetobacter spp.* ve *Bacteriodes fragilis* gibi birçok bakteriye etkili olduğu gösterilmiştir. Tigesiklin, özellikle kinolon ve beta laktam grubu antibiyotiklere direnç gösteren mikroorganizmalara karşı in vitro etkinliğinin iyi olduğu gösterilmiş bir antibiyotiktir (26). Yapılan çalışmalarda tigesiklinin genişlemiş spektrumlu beta laktamaz salgılayan gram negatif bakterilere, ÇAD'ı olan *Acinetobacter spp.* ve *S.maltophilia*, metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), vankomisine duyarlı ve dirençli enterokoklara invitro etkinliğinin oldukça iyi olduğu gösterilmiştir (26, 27).

Yapılan çalışmalarda tetrasiklin direnç genlerini taşıyan birçok bakterinin tigesikline duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, *P.aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.* ve *Morganella spp* bakterilerinde tigesikline karşı azalmış duyarlılık veya direnç gösterilmiştir (28, 29). Moleküler incelemelerde bu bakterilerin birçok ilaç için eflüks sistemlerinin olduğu saptanmıştır: *P.aeruginosa*'da *MexXY*, *M.morganii* ve *P.mirabilis*'de *AcrAB* gibi.

Zaman bağımlı çalışmalarda tigesiklinin bazı bakteriler için bakteriyostatik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca konsantrasyon bağımlı postantibiyotik etkileri de in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (30-32).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün (CLSI, ABD) tigesiklinin klinik önemi olan bakteriler için agar ve buyyon dilüsyon metotlarına göre belirlediği duyarlılık sınır değerleri mevcuttur. Buna göre; tüm bakteriler için tigesikline ait MİK değeri $\leq 2\mu\text{g/ml}$ olan mikroorganizmaları duyarlı ve $\geq 8\mu\text{g/ml}$ olanları dirençli olarak kabul etmektedir (33). Bununla birlikte bir başka ABD kuruluşu olan Food and Drugs Administration (FDA, ABD) tarafından farklı mikroorganizmalar için farklı MİK değerleri onaylanmıştır. Buna göre; streptokoklar için $<0.25\mu\text{g/ml}$, vankomisin duyarlı *E.faecalis* için $<0.25\mu\text{g/ml}$, *S.aureus* için $<0.5\mu\text{g/ml}$, *Enterobacteriaecae* için $<2\mu\text{g/ml}$, anaerob bakteriler için $<4\mu\text{g/ml}$ duyarlılık sınırı olarak kabul edilmektedir (24, 28, 34).

1.3.5. Klinik Çalışmalar:

Yumuşak doku infeksiyonları ve komplike intraabdominal infeksiyonlarda tamamlanmış bir faz II ve dört faz III çalışması mevcuttur (21, 25, 35-38).

FDA, Haziran 2005'te bu antibiyotiğin komplike yumuşak doku infeksiyonlarında [etkenler; *E.coli*, *E.faecalis* (vankomisin duyarlı), *S.aureus* (metisilin duyarlı ve dirençli), *S.agalactiae*, *S.anginosus* grubu, *S.pyogenes* ve *B.fragilis*] ve komplike intraabdominal infeksiyonlarda [etkenler; *Citrobacter freundii*, *E.cloacae*, *E.coli*, *K.pneumoniae*), *E.faecalis* (vankomisin duyarlı), *S.aureus* (metisiline duyarlı), *S.anginosus* grubu, *B.fragilis*, *B.thetaiotaomicron*, *B.uniformis*, *B.vulgatus*, *C.perfringens* ve *Peptostreptococcus micros*] kullanımı için onay vermiştir (24, 25, 28, 34).

Toplum kökenli pnömoni, komplike intraabdominal infeksiyon ve dirençli mikroorganizmalar ile gelişen infeksiyon grupları için devam eden çalışmalar mevcuttur (35).

1.3.6. Tigesiklinin Yan Etkileri:

Yapılan klinik çalışmalarda, yan etki olarak en sık bulantı (% 28.5), kusma (% 19.3), diyare (% 11.6), lokal reaksiyonlar (% 8.2) ve baş ağrısı (% 5.6) saptanmıştır. Olguların çok az bir kısmında (%0.2-2) vajinal akıntı, monilyazis, somnolans, laboratuvar bulgularında bozukluk (hafif lenfopeni, trombositopeni, hipokalemi ya da hipofosfatemi) saptanmış ve bu bulgular tedaviyi sonlandırmaya neden olmamıştır. Antibiyotik ilişkili ishal olgularına rastlanmamıştır. Olguların % 4.2' sinde bulantı ve kusma nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır (24, 25, 39).

2. AMAÇ

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, tigesiklinin invitro etkinliği toplum ve hastane kökenli izolatlarda gösterilmiştir (17, 26, 27, 40, 41). Yine gerek hayvan gerekse klinik çalışmalarda, özellikle deri ve yumuşak doku ile intraabdominal infeksiyonlarında tigesiklinin etkili olduğu belirlenmiştir (42-45). Bu çalışma ile yoğun bakımda takip edilen hastalardan bakteriyemi etkeni olarak izole edilen dirençli gram negatif bakterilerde tigesiklinin in vitro etkinliği belirlenerek, hastanemizde bu hasta grubu için ampirik tedavide alternatif olup olamayacağı değerlendirilecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Örneklerin Toplanması:

Hastanemiz yoğun bakım üniteleri 73 yataklı olup bunların 32'si pediatri hastalarına aittir. 2005-2007 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan ve bakteriyemisi saptanan hastalardan izole edilen dirençli gram negatif mikroorganizmalardan genişlemiş spektrumlu beta laktamaz salgılayan (GSBL) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve çok ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* suşları çalışmaya alındı. Alınan suşların farklı yoğun bakım birimlerinde, farklı tarihlerde yatan hastalara ait olmasına dikkat edildi. Her hastadan aynı cins bakteri için bir suş çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 118 bakteri alındı. Bu bakterilerin 14'ü pediatri, 3'ü yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir.

Başka bir odağı olmayan, ateşi olan ve katetere bağlı bakteriyemisi olan hastalardan izole edilen bakteriler primer bakteriyemi etkeni olarak kaydedildi. Geriye kalan sekonder bakteriyemi etkenleri, kaynaklandıkları odaklarına göre sınıflandırıldı.

3.2. İdentifikasyon ve Duyarlılık Testleri:

İnfeksiyon bulguları ve belirtileri olan hastalardan alınan kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Sparks, ABD) otomatize sisteminde inkübe edildi. Üremesi olan kan kültürleri kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara (Becton Dickinson, Sparks, ABD) tek koloni düşürme yöntemiyle pasajlandı. Plaklar 37⁰C'de, normal atmosferde 18-24 saat inkübe edildi. EMB agarda üreyen mikroorganizmalar Gram boyama, oksidaz, katalaz testleri ve indol üretme, metil kırmızısı, sitrat kullanma testi, üre hidroliz deneyi ve üç şekerli besiyerinde (TSI) üreme özelliklerine göre *E.coli* ve *K. pneumoniae* olarak belirlendi. Laktoz negatif, oksidaz negatif, gram negatif kok olarak saptanan mikroorganizmalar *Acinetobacter spp.* olarak tanımlandı ve bu bakteriler BBL Crystal

(Becton Dickinson, Sparks, ABD) gram negatif otomatize tanımlayıcı sistemiyle tür düzeyinde tanımlandı.

Antibiyotik duyarlılıkları CLSI'nın önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı (40). Bakterilerin 0.5 McFarland'a (10^8 cfu/ml) göre steril serum fizyolojik içinde hazırlanan süspansiyonları, Mueller Hinton agar (Becton Dickinson, Sparks, ABD) içeren plaklara sürülerek ekildi. Bu plaklara zaman geçirmeden antibiyotik içeren diskler (**Enterik bakteriler için;** ampisilin 10 µg, amoksisilin klavulonat 20/10 µg, ampisilin sulbaktam 10/10 µg, piperasilin tazobaktam 100/10 µg, sefazolin 30 µg, sefuroksim 30 µg, sefepim 30 µg, sefaperazon 75 µg, sefoksitin 30 µg, sefotaksim 30 µg, seftazidim 30 µg, imipenem 10 µg, meropenem 10 µg, aztreonam 30 µg, gentamisin 10 µg, amikasin 30 µg, tetrasiklin 30 µg, minosiklin 30 µg, siprofloksasin 5 µg, **nonfermentatif gram negatif basiller için;** ampisilin sulbaktam 10/10 µg, piperasilin tazobaktam 100/10 µg, seftriakson 30 µg, sefepim 30 µg, seftazidim 30 µg, imipenem 10 µg, meropenem 10 µg, gentamisin 10 µg, amikasin 30 µg, tetrasiklin 30 µg, minosiklin 30 µg, siprofloksasin 5 µg,) (Becton Dickinson Biodisk, Sparks, ABD) 18-20 mm aralıklarla yerleştirildi ve 18 saatlik inkübasyondan sonra antibiyotik duyarlılıkları okundu. Duyarlılıklar CLSI'nın enterik ve nonfermentatif bakteriler için önerdiği antibiyogram değerlendirme tablolarına uygun olarak inhibisyon zon çapları ölçülerek okundu (40). GSBL tayini, CLSI'nın önerileri doğrultusunda disk difüzyon tarama kriterlerine (Aztreonam zon çapı <27 mm veya Seftriakson zon çapı <25 mm veya, Seftazidim zon çapı <22 mm veya, Sefotaksim zon çapı <27 mm) uyan bakteriler için seftazidim (30µg)-seftazidim/klavulonik asit (30/10µg) disk difüzyon testi kullanılarak gerçekleştirildi. Buna göre; seftazidim klavulonik asit diski etrafındaki zon çapı seftazidim diskinin çevresindekinden 5 mm ve daha fazla olan suşlar GSBL pozitif olarak kabul edildi.

GSBL salgılayan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları ile beta laktam, kinolon, aminoglikozid grubu antibiyotiklerinden en az ikisine direnç gösteren *A.baumannii* suşları çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bakteriler çalışma gününe kadar -20°C 'de saklandı.

Tigesiklin duyarlılık testi CLSI önerilerine uygun olarak çalışıldı (33, 46) . Çalışmada tigesiklin duyarlılığı E-test yöntemi ile belirlendi (AB Biodisk, Solna, Sweden). EMB'ye pasajlanan bakteriler 18 saat 37°C 'de inkübe edildi. Üreyen bakterilerin tek kolonisinden steril serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyonlar Mueller Hinton agara sürüldükten hemen sonra E-test stripleri pens

yardımıyla plağa yerleştirildi. Günlük dökülen Mueller Hinton agar plakları (Becton Dickinson, Sparks, ABD) kullanıldı. 35⁰C’de 18 saat inkübe edildikten sonra E-test okuma yöntemine uygun olarak duyarlılıklar değerlendirildi.

Kontrol suşu olarak ATCC (American Type Culture Collection) 25922 *E.coli* suşu kullanıldı. Bu suşa ait CLSI’nın önerdiği tigesiklin duyarlılık aralığı 0.03-0.25 µg/ml idi (46).

4. BULGULAR

4.1. Suşların Özellikleri

Çalışmanın yapıldığı Ocak 2005-Nisan 2007 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 5247 kan kültüründen 53 GSBL pozitif *E.coli*, 45 GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve 60 *A.baumannii* izole edildi. Bu izolatlardan farklı YBÜ’de, farklı tarihlerde yatan hastalardan izole edilen 46 GSBL pozitif *E.coli*, 32 GSBL pozitif *K.pneumoniae* ve 40 ÇAD’ı olan *A.baumannii* suşu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bakterilerin %36.4’ü (43 izolat) primer bakteremi etkeniydi. Yetmiş beş sekonder bakteriyemi etkeninin %29.3’ü üriner sistem, %29.3’ü ventilatör ilişkili pnömoni, %28’i intraabdominal infeksiyon, %11.6’sı yara yeri / yumuşak doku infeksiyonu ve %0.4’ü santral sinir sistemi infeksiyonu olan hastalardan izole edildi. Çalışmaya alınan suşların sayıları ile izole edildikleri yoğun bakım üniteleri tablo-3’de verilmiştir.

4.2. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

Çalışmaya alınan GSBL pozitif *E.coli* suşlarının %95.6’sı tetrasiklin, %91.3’ü kinolon, %28.2’si amikasin dirençliydi. Bu suşların hepsi karbapenem duyarlıydı.

GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşlarının % 68.7’si tetrasiklin, %43.7’si amikasin ve %28.1’i kinolon dirençliydi, karbapenem direnci saptanmadı.

Çalışmaya alınan en az iki farklı grup antibiyotiğe dirençli olan *A.baumannii* izolatları penisilin-beta laktamaz inhibitörü (piperasilin tazobaktam), sefalosporinler (seftriakson, seftazidim, sefepim), karbapenem (imipenem), kinolon (siprofloksasin), aminoglikozid (amikasin) antibiyotiklerine gösterdiği direnç yönünden sınıflandırıldı. Buna göre; izolatların %40’ının 7 farklı antibiyotiğe dirençli olduğu saptandı (tablo-6).

A.baumannii suşlarında tüm antibiyotiklere (minosiklin dahil) dirençli bir suş varken, sulbaktamli kombinasyonlara % 30 oranında direnç olduğu saptandı. Bu suşların %67.5'i karbapenem, % 75'i amikasin, %72.5'i sefepim ve % 97.5'i kinolon dirençliydi. Sekiz *A.baumannii* suşunda minosiklin direnci saptandı (%20). Çalışmaya alınan bakterilerin antibiyotik duyarlılık oranları tablo-4'de özetlenmiştir.

4.3. Tigesiklin MİK Değerleri

FDA enterik bakteriler için tigesiklin duyarlılık sınırını $<2\mu\text{g/ml}$ olarak belirlemiştir (24, 34). CLSI ise tüm bakteriler için MİK değeri $<2\mu\text{g/ml}$ olanları duyarlı ve $>8\mu\text{g/ml}$ olanları dirençli olarak kabul etmektedir (25, 33). *Acinetobacter spp.* için belirlenen standart bir duyarlılık değeri olmamasına karşın, yapılan birçok çalışmada MİK duyarlılık sınır değeri $<2\mu\text{g/ml}$ olarak alınmıştır (25, 28, 47). Özellikle Ibanez ve ark. yaptığı çalışma (47), diğer araştırmacıların çalışmalarında baz olarak alınmış ve bu bakteri için duyarlılık sınırını $2\mu\text{g/ml}$ olarak kabul etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, GSBL pozitif *E.coli* suşları için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla $\leq 0.5\mu\text{g/ml}$ ve $\leq 1\mu\text{g/ml}$, GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşları için sırasıyla $\leq 1\mu\text{g/ml}$ ve $\leq 1.5\mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. *A.baumannii* suşlarının MİK₅₀ değerinin $\leq 1.5\mu\text{g/ml}$, MİK₉₀ değerinin ise $2\mu\text{g/ml}$ olduğu belirlenmiştir (tablo-5). ÇAD'ı olan *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç durumları ve tigesiklin MİK aralıkları tablo-6'da verilmiştir.

GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının tetrasiklin, amikasin ve kinolon duyarlılığına göre tigesiklin MİK değerleri tablo-7'de sunulmuştur.

Tablo-3: Çalışmaya alınan izolatların yoğun bakım ünitelerine göre dağılımı

Yoğun bakım ünitesi	GSBL pozitif <i>E.coli</i>	GSBL pozitif <i>K. pneumoniae</i>	<i>A.baumannii</i>
Dahiliye	20	3	19
Beyin Cerrahisi	2	3	4
Nöroloji	3	6	2
Cerrahi	7	-	7
Kalp Damar Cerrahisi	4	3	1
Koroner	1	-	2
Pediyatri	8	12	1
Yenidoğan	-	3	-
Yanık	1	-	3
Transplantasyon	-	-	1

Tablo-4a: Çalışmaya alınan GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları (%)

Bakteriler	Karbapenem	Kinolon	Amikasin	Tetrasiklin
<i>E.coli</i>	100	10.9	71.7	4.3
<i>K.pneumoniae</i>	100	71.9	56.2	31.3

Tablo-4b: Çalışmaya alınan ÇAD'ı olan *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranları (%)

Bakteri	Karbapenem	Sefepim	Piperasilin tazobaktam	Sulbaktam ampisilin	Kinolon	Amikasin	Minosiklin	Doksisisiklin
<i>A.baumannii</i>	32.5	27.5	7.5	70	2.5	25	80	72.5

Tablo-5: Çalışmaya alınan bakterilerin tigesiklin için MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri *

Bakteri	Sayı	MİK aralığı (µg/ml)	MİK₅₀ (µg/ml)	MİK₉₀ (µg/ml)	Duyarlılık oranı (%)
GSBL(+) <i>E.coli</i>	46	0.016-1.5	≤0.5	≤1	100
GSBL(+) <i>K.pneumoniae</i>	32	0.25-4	≤1	≤1.5	93.8
<i>A.baumannii</i>	40	0.19-4	≤1.5	2	90**

*: CLSI

** : 47 no'lu literatür

Tablo-6: *A.baumannii* suşlarının antibiyotik direnç fenotipleri ve tigesiklin MİK aralıkları

Direnç görülen			
antibiyotikler aralığı	Bakteri sayısı	%	TGC MİK
7 antibiyotiğe dirençli suşlar için			
AK, FEP, CAZ, CRO, İPM, CİP, TZP	16	40	0.19 – 4
6 antibiyotiğe dirençli suşlar için			
FEP, CAZ, CRO, İPM, CİP, TZP	4	10	1 – 2
AK, FEP, CAZ, CRO, CİP, TZP	6	15	0.38 – 1.5
AK, CAZ, CRO, İPM, CİP, TZP	6	15	1,5 – 2
5 antibiyotiğe dirençli suşlar için			
FEP, CAZ, CRO, CİP, TZP	1	2,5	1.5
AK, FEP, CAZ, CRO, CİP	1	2,5	1.5
FEP, CRO, İPM, CİP, TZP	1	2.5	3
4 antibiyotiğe dirençli suşlar için			
CAZ, CRO, CİP, TZP	1	2,5	2
CRO, İPM, CİP, TZP	1	2,5	2
AK, CAZ, CRO, TZP	1	2,5	0.5
AK, CAZ, CRO, CİP	1	2,5	2
FEP, CAZ, CRO, CİP	1	2,5	2

AK: amikasin, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, CRO: seftriakson, İPM: imipenem, CİP: siprofloksasin, TZP: piperasilin tazobaktam, TGC: tigesiklin

Tablo-7: GSBL (+) *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının diğer antibiyotiklere olan duyarlılığına göre tigesiklin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

	Suş sayısı	TGC MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀
<i>E.coli</i>				
Amikasin duyarlı	33	0.094-1.5	<0.75	<1
Amikasin dirençli	13	0.016-1.5	<0.25	<0.75
Siprofloksasin duyarlı	5	0.25-1.5	<0.38	<1.5
Siprofloksasin dirençli	41	0.016-1.5	<0.5	<1
Tetrasiklin duyarlı	2	0.25	-	-
Tetrasiklin dirençli	44	0.016-1.5	<1	<1
<i>K.pneumoniae</i>				
Amikasin duyarlı	18	0.5-3	<1	<2
Amikasin dirençli	14	0.25-4	<1	<1.5
Siprofloksasin duyarlı	23	0.25-2	<1	<1.5
Siprofloksasin dirençli	9	0.75-4	<1	<1.5
Tetrasiklin duyarlı	11	0.5-1.5	<0.75	1
Tetrasiklin dirençli	21	0.25-4	<1	2

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde görülen infeksiyonların tipi ve sıklığı, hastanın yattığı hastaneye ve yoğun bakım ünitesine göre değişiklik göstermektedir. Yoğun bakımda takip edilen hastaların altta yatan sistemik hastalıkları, bu ünitelere yatış nedenleri, yatış süresi ve bu hastalara uygulanan tedaviler yoğun bakım infeksiyon sıklığını ve ciddiyetini etkiler. Yapılan çalışmalarda nozokomiyal infeksiyona bağlı mortalite oranlarının %12-80 arasında değiştiği bildirilmektedir (5, 6, 7). Saptanan bu mortalite oranlarının doğrudan nozokomiyal infeksiyona atfedilmesi hastaya ait faktörler nedeniyle zor olmakla birlikte infeksiyonun mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (49). Soufir ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (5) YBÜ'nde görülen infeksiyonlara bağlı kaba mortalite hızı % 50 iken primer bakteremiye bağlı mortalite hızı % 21 olarak saptanmıştır .

Yoğun bakım ünitesinde gelişen infeksiyonların hasta başına düşen maliyeti arttırdığı da çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Örneğin İspanya'da yapılan vaka kontrollü bir çalışmada kateter infeksiyonu olan 57 hastanın YBÜ'de kalış süresi, kontrol grubuna göre ortalama 20 gün uzamış ve maliyet hasta başına 3000 € artmıştır (50). Amerika'da yapılan bir başka araştırmada ise yoğun bakımda görülen primer kan dolaşım infeksiyonlarının maliyeti, hasta başına yaklaşık 30 000 \$ arttırdığı saptanmıştır (51).

Yoğun bakım ünitesinde görülen infeksiyonlardan izole edilen etkenler YBÜ'ne göre değişmekle birlikte, yapılan farklı sürveyans çalışmalarında başta gram pozitif bakteriler olmak üzere gram negatif enterik ve nonfermentatif basiller ile mayaların bu infeksiyonlardan sorumlu olduğu belirtilmiştir (3, 48, 52). Epidemiyolojik olarak önemli olan patojenlerin sürveyansı ve kontrolü projesi (SCOPE) verilerinde; 10617 nozokomiyal bakteremi epizodunun % 64'ünde gram pozitif kokların ve %26'sında gram negatif bakterilerin izole edildiği belirtilmiştir (52). EPİC çalışmasında ise YBÜ'lerinde gelişen tüm infeksiyonlardan sıklık sırasına göre *S.aureus* (%30), *P.aeruginosa* (%29), koagülaz negatif stafilokok (%19), maya (%17), *E.coli* (%13), enterokok (%12), *Acinetobacter spp.* (% 9) ve *Klebsiella spp.* (%8)'nin sorumlu olduğu belirlenmiştir (3). Konuyla ilgili diğer

yayınlarında da benzer oranlar bildirilmiştir (7, 52, 53, 54). Ülkemizde yapılan çalışmalarda yine benzer etkenlerin saptandığı ve dirençli mikroorganizmaların giderek artan oranda izole edildiği belirtilmektedir (56, 57).

NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance System)'in 1989-1997 ve 1992-2004 verilerinin karşılaştırıldığı literatürlerde, Amerika'da YBÜ'lerinde gram pozitif bakterilere bağlı gelişen infeksiyonlarda gittikçe artan direnç oranlarından söz edilmektedir (11). Bu çalışmanın 2004 yılı verilerine bakıldığında *S.aureus* izolatlarında %59.5, koagulaz negatif stafilokoklarda (KNS) %80-90 oranında metisilin direnci, enterokoklarda ise %28 oranında vankomisin direnci saptandığı belirtilmektedir. Son zamanlarda dirençli gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlarda artış olması bu infeksiyonların tedavisinde güçlüğü de beraberinde getirmektedir. NNIS çalışmasında 2004 verileri 1998 verileriyle karşılaştırıldığında, 3. kuşak sefalosporin direncinin gram negatif bakterilerden *K.pneumoniae*'da %47 oranında artarak %20.6'ya, *Pseudomonas spp*'de ise %25 oranında artarak %31.9'a yükseldiği gözlenmiştir. Aynı zamanda *Pseudomonas* türlerinin imipenem direncinin %20-25'e, kinolon direncinin ise %29.5'a yükseldiği belirtilmiştir (10,11). Avrupa'nın çeşitli ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nden ÇAD'i olan *A.baumannii*'ye bağlı YBÜ infeksiyonları 1992 yılından beri bildirilmektedir (58). Direnç oranlarındaki bu artışın, YBÜ'lerindeki uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olduğu belirtilmiştir (58, 59).

Türkiye verilerini yansıttığını düşündüğümüz Leblebicioğlu ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan ve 10 ilde, 13 YBÜ'ni kapsayan 3 yıllık sürveyans çalışmasında (60); alet ilişkili YBÜ infeksiyon hızı 1000 alet kullanım gününde 33.9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada en sık saptanan infeksiyon tiplerinin sırasıyla ventilatör ilişkili pnömoni, katater ilişkili bakteremi ve üriner sistem infeksiyonu olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada izole edilen *S.aureus* suşlarında metisiline %89.2, enterik bakterilerin seftriaksona %48.2, seftazidime %52 ve piperasilin tazobaktama %33.2 dirençli olduğu belirlenmiştir. *P.aeruginosa*'da ise kinolon grubu antibiyotiklere %51.1, seftazidime %50.7, imipeneme %33.8 ve piperasilin tazobaktama %30 oranında direnç saptanmıştır. Aynı çalışmada enterokoklarda vankomisin direnci %1.9 olarak bulunmuştur. *Acinetobacter spp*'de ise piperasilin tazobaktam direnci %87 olarak bildirilmiştir (60). Bu çalışmanın verileri diğer ülkelerin verileriyle karşılaştırıldığında, ülkemizde tüm bakteriler için önemli bir antibiyotik direncinin varlığını göstermektedir.

Hastanemizde, 2004-2006 döneminde, YBÜ infeksiyon hızı ortalama %9 olarak saptanmıştır. Bakteriyemiler, YBÜ’de görülen infeksiyonlar içinde ilk üç sırada yer almaktadır. Hastanemize ait YBÜ’lerinde tüm nozokomiyal infeksiyonlar içinde kateter ilişkili bakteriyemi 1000 kateter gününde 10.7 oranı ile, ventilatör ilişkili pnömoniden sonra ikinci sırada yer almaktadır. 2006 yılında, YBÜ’lerimizde izole edilen infeksiyon etkenleri, sıklık sırasıyla *K.pneumoniae*, *Candida spp.*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, MRKNS ve MRSA olarak sıralanmaktadır. Hastanemizde 2006 yılında izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci (MRSA) %83.3, *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında GSBL oranı sırasıyla %37.5 ve %52.6, *A.baumannii* izolatlarında karbapenem direnci ise %57 oranında saptanmıştır. Bu veriler ülke geneliyle benzerlik göstermektedir.

YBÜ’nde yatan ve kan dolaşım infeksiyonu saptanan hastanın tedavisi acildir. Seçilecek ampirik tedavi, hastanın sağkalımını etkilemektedir (6). Bu hastaya, etken mikroorganizma tanımlanmadan ve antibiyogramı belirlenmeden önce uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu durum ampirik tedavi seçiminde lokal verilerin önemini vurgulamaktadır. Klinisyen çalıştığı hastane ve YBÜ’ndeki etken dağılımını ve direnç paternlerini iyi bilmelidir. Özellikle artan direnç oranları, bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde zorluğu da beraberinde getirmiştir. Günümüzde giderek artan sıklıkta saptanmaya başlanan GSBL salgılayan enterik bakteriler ve ÇAD’i olan nonfermentatif gram negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar tedavi seçeneklerimizi oldukça kısıtlamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda bakteriyemi etkeni olan GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* ile ÇAD’li *A.baumannii* suşlarında yeni bir antibiyotik olan tigesiklinin in vitro etkinliği araştırılmıştır.

Ampirik tedavi seçiminde zorlandığımız bakterilerden olan *Enterobacteriaceae* izolatlarında gittikçe artan oranda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi raporlanmıştır (61, 62). Beta laktam antibiyotiklerin sık ya da uygunsuz kullanılmasıyla bakterilerde GSBL üretiminin arttığını belirtilmektedir (63, 64). Aynı zamanda bu bakterilerde beta laktam dışı diğer antibiyotik gruplarına (tetrasiklin, aminoglikozidler, kinolonlar gibi) da direnç gelişebilmektedir (65).

A.baumannii ise özellikle YBÜ ve yanık ünitelerinden izole edilen önemli bir nozokomiyal patojendir. Genellikle ventilatör ilişkili pnömoni ya da bakteremi etkeni olarak saptanmaktadır (66). Bu izolatlarda sıklıkla çoklu ilaç direnci olduğundan, bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisi ve kontrolü güçleşmektedir (67, 68). Birçok

çalışmada, ÇAD'i olan *A.baumannii* izolatlarında karbapenemler, kolistin, minosiklin ve sulbaktamın etkili olduğu bildirilmekle birlikte bu bakterinin neden olduğu infeksiyonlarda alternatif tedavi arayışları sürmektedir (67).

Dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlardaki alternatif tedavi arayışları devam etmekte, ancak yeni antibiyotiklerin keşfedilme ve kullanılma sıklığı giderek azalmaktadır. Tigesiklin bu bağlamda son yıllarda klinik kullanıma giren yeni antimikrobiyal ajanlardan biri olup, minosiklin derivesi olan glisilsiklin grubunun ilk üyesidir. Yapılan in vitro çalışmalarda da tigesiklinin geniş spektrumlu (gram pozitif, negatif, anaerob ve atipik mikroorganizmalar için) bir antibiyotik olduğu gösterilmiştir (14, 17, 19, 25-27, 31). Yapılan deneysel hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalarda tigesiklinin, *E.coli*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae*, vankomisin dirençli *E.faecalis* suşlarına karşı bakteriyostatik olduğu, ancak metisilin duyarlı *S.aureus*, penisilin dirençli *S.pneumoniae* ve uzun süreli tedavide MRSA suşlarına karşı bakterisidal olduğu gösterilmiştir (39, 47). Tigesiklin tetrasiklinlere karşı görülen eflüks, ribozomal korunma ve genetik aktarımlı direnç mekanizmalarından etkilenmeyen bir antibiyotiktir (14). Tigesiklinle ilgili in vitro çalışmalar devam etmekte, hayvan ve insan çalışmaları ile klinik kullanımdaki yeri değerlendirilmektedir (35, 69, 70).

Tigesiklinin GSBL salgılayan gram negatif mikroorganizmalarda etkinliğinin değerlendirildiği in vitro çalışmalarda; *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında MİK₉₀ değerlerinin 0.5 ile 2 µg/ml arasında değiştiği saptanmıştır (65, 71, 72). Bu bakterilerde beta laktam dışı antibiyotiklere karşı gelişen direncin araştırıldığı çalışmalarda GSBL üretimine, en sık tetrasiklin, kinolon ve daha az oranda aminoglikozid direncinin eşlik ettiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, bu çalışmalara benzer şekilde, GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin tigesikline ait duyarlılık oranı sırasıyla %100 ve %93.8 olarak hesaplanmıştır (tablo-4). GSBL pozitif *E.coli* suşları için tigesiklin MİK aralığı 0.016-1.5µg/ml, MİK₅₀-MİK₉₀ değerleri ise 0.5µg-ml/1µg/ml olarak belirlenmiştir. GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşları için ise MİK aralığı 0.25-4 µg/ml, MİK₅₀-MİK₉₀ değerleri 1µg/ml-1.5µg/ml olarak saptanmıştır. *E.coli* suşlarında GSBL üretimine eşlik eden kinolon ve tetrasiklin direnci, *K.pneumoniae*'da ise en sık tetrasiklin direncinin olduğu belirlenmiştir (tablo-7). Bu suşlarda karbapenem direnci saptanmamıştır. GSBL salgılayan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında amikasin, kinolon ve/veya tetrasiklin direnci varlığında, tigesikline ait MİK değerleri duyarlılık sınırının altında bulunmuş ve bu izolatlar arasında MİK değeri

açısından fark saptanmamıştır (tablo-7). Bu sonuç bu antibiyotiğin hastanemizde bu mikroorganizmaların etken olabileceği infeksiyonlarda ampirik tedavide tercih edilebileceğini göstermektedir.

Tigesiklinin *Acinetobacter spp.* suşları için belirlenmiş bir duyarlılık sınırı henüz yoktur (28). İbanez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (47), 49 *A.baumannii* izolatının MİK₉₀ değerinin 2µg/ml ve minimal bakterisidal konsantrasyon değerinin ise 8µg/ml'den büyük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile tigesiklinin bu bakteri üzerinde bakteriyostatik etkinliğinin olduğu savunulmuştur. *A.baumannii* için yapılan diğer in vitro çalışmalarda, suşların MİK değerlerinin 0.012-32 µg/ml arasında değiştiği belirlenmiştir (67, 71-73). Bu çalışmalarda *A.baumannii* suşlarının MİK₉₀ değerlerinin 1-2 µg/ml arasında değiştiği ve duyarlılık oranının ortalama %90 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların tümünde İbanez ve arkadaşlarının çalışması duyarlılık sınırı için referans olmuştur (67, 71-74). Çalışmamızdaki *A.baumannii* suşlarının tigesiklin MİK aralığı 0.19-4 µg/ml MİK₉₀ değeri 2 µg/ml ve duyarlılık oranı %90 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya aldığımız *A.baumannii* izolatlarının direnç fenotiplerine bakıldığında 7 farklı antibiyotiğe dirençli suş oranı %40 olarak saptanmıştır. Bu grubun hepsi imipeneme dirençli olup tigesiklin MİK aralığı 0.19-4µg/ml olarak bulunmuştur (tablo-6). Minosikline dirençli olan 8 izolatın MİK aralığı 0.19-3 µg/ml olarak saptanmıştır. İmipeneme dirençli *A.baumannii* suşlarının %86'sının tigesikline ait MİK değerleri 2 µg/ml ve altında saptanmıştır. Hoban ve ark. (72) yaptığı çalışmada dirençli 282 *A.baumannii* izolatının 10'unda 7 farklı antibiyotiğe direnç olduğu ve bu suşların MİK aralıklarının 0.12-8 µg/ml arasında değiştiği belirtilmiştir. ÇAD'ı olan *A.baumannii* bakterileriyle yapılan diğer iki çalışmada bu bakterilerin %3 ile %5'inde tigesiklinin MİK değerleri 8 µg/ml olarak saptanmıştır (67, 73). Çalışmamıza aldığımız *A.baumannii* izolatlarının %40'ının 7 farklı antibiyotiğe dirençli olmasına karşın bu suşların tigesikline ait MİK değerlerinin diğer çalışmalara göre düşük olması ve karbapeneme dirençli olan suşların büyük bir kısmının (%86) MİK değerlerinin duyarlılık sınırının altında olması, bu mikroorganizmalar için tigesiklinin in vitro açıdan etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Tigesiklinin, tetrasiklinlere karşı görülen eflüks, ribozomal korunma ve genetik aktarımlı bakteriyel direnç mekanizmalarından etkilenmediği gösterilmiştir (14). Ancak; kromozomal ilişkili eflüks pompasına sahip *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteae* ailesi ve *Tet(x)* bağımlı enzimi olan *Bacterioides* cinsi bakterilerde tigesikline direnç saptanmıştır

(28). Ayrıca; *K.pneumoniae* ve *Enterobacter spp* bakterilerinde *AcrAB* eflüks pompasının artmış ekspresyonuyla azalmış duyarlılık bildirilmiştir (29). Ocak 2007’de İsrail’den yapılan bir bildiri; ÇAD’ı olan 82 *A.baumannii* izolatında E-test yöntemiyle bakılan tigesiklin MİK aralığı 1-128 µg/ml olarak saptanmış ve %66 oranında direnç raporlanmıştır (74). Bizim çalışmamızda en yüksek tigesiklin MİK değerleri GSBL pozitif *E.coli*’de 1.5 µg/ml, GSBL pozitif *K.pneumoniae*’da ve *A.baumannii*’de 4 µg/ml idi. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde tigesiklin, hastanemize ait YBÜ’lerinde, dirençli *A.baumannii*, GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae*’nın etken olduğu infeksiyonların tedavisinde seçenek olabilir. Ancak bazı çalışmalarda tigesiklinin infüzyon sonrası dokulara hızlı ve yoğun geçişi nedeniyle, kan dolaşımı infeksiyonlarında etkinliğinin düşük olabileceği de belirtilmektedir (18, 22, 24, 25, 36, 76). Buna karşın bazı klinik çalışmalar değerlendirildiğinde bakteriyeminin eşlik ettiği olgularda tigesiklinin, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında %93.3, intraabdominal infeksiyonlarda %71.4 oranında tedavi yanıtının olduğu saptanmıştır (37, 38). Ancak bu vakaların hiçbirinde *A.baumannii* izole edilmemiştir. Tigesiklinin *A.baumannii* izolatlarında bakteriyostatik etkinliğinin olduğunu gösteren çalışmalar da göz önüne alınacak olursa, bu bakteriler ile ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Taccone ve ark.’nın (70) yapmış olduğu olgu sunumunda, sepsis-septik şok bulgularıyla seyreden bir akut pankreatitli olgudan izole edilen *A.baumannii* (kan, koleksiyon kültürü)’ye yönelik başlanan meropenem-amikasin kombinasyon tedavisi altında bu antibiyotiklere direnç gelişmiş ve tedavinin amikasin yerine kolistine değiştirilmesi, yine yanıt alınamaması nedeniyle bu kombinasyona tigesiklinin eklenmesinden sonra tedaviye yanıt alındığı raporlanmıştır. Bu hastada tigesiklinin kombinasyon tedavisinde yer alması ile kür elde edilmesi dikkat çekici bulunmuştur.

Tigesiklin dirençli gram negatif bakterilere bağlı gelişen infeksiyonlarda etkinliğinin iyi olduğu gösterilen bir antibiyotiktir. Klinik çalışmalarda özellikle bakteriyemi ile giden dirençli gram negatif suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde etkinliğinin gösterilmesi, bu antibiyotiğin kan dolaşım infeksiyonlarında da kullanılabileceğini düşündürmüştür. Tigesiklinin ilaç etkileşimlerinin az olması (24) ve günlük maliyetinin linezolid, meropenem gibi diğer geniş spektrumlu antibiyotiklere göre düşük olması (25, 77) nedeniyle ÇAD’ı olan mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda beta laktam, kinolon grubu antibiyotiklere intoleransı ya da hipersensitivitesi olan, renal yetmezliği olan ve

dirençli patojen saptanan derin yumuşak doku infeksiyonu olan hastalar için de tedavi seçeneği olabilir. Ancak; yapılan çalışmalarda ve çalışmamızda da ülkemizde henüz kullanıma girmeden tigesiklin için yüksek MİK değerine sahip bakterilerin saptanması, dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde seçeneklerimizin oldukça kısıtlandığını, hatta kalmadığını göstermesi açısından çok önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tigesiklin, dirençli mikroorganizmalara in vitro etkinliğinin iyi olduğu gösterilen glisilsiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. Geniş spektrumu, dokulara iyi penetre olması, düşük maliyetli olması bu ilacın avantajları arasındadır. Dokulara hızlı ve yüksek konsantrasyonda ulaşmasına karşın infeksiyonlara eşlik eden bakteriyemisi olan hastalarda da etkin olduğunun gösterilmesi, kan dolaşım infeksiyonlarında bu antibiyotiğin kullanım alanı bulabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha fazla klinik çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmekteyiz. Gelişen direnç paternlerinin çeşitliliği göz önüne alındığında dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanabilecek antibiyotik alternatifi oldukça kısıtlanmıştır. Bu nedenle; bu infeksiyonların oluşması ve yayılmasının önlenmesi için, öncelikle infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*;16:128-40, 1988
2. Vincent JL, Nosocomial infections in adult intensive care units, *Lancet*, 361:2068-77,2003
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH,Wolff M, Spencer RC, Hemmer M.The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe.Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 23-30;274(8):639-44. 1995
4. Doğanay M, Ünal S, Nozokomiyal İnfeksiyonlar, Tanımlar, Epidemiyoloji, *Hastane İnfeksiyonları*, 35-37, 2005
5. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.*;20(6):396-4011999.
6. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, Lazard T, Jamali S, Mourvillier B, Cohen Y, De Lassence A, Azoulay E, Cheval C, Descorps-Declere A, Adrie C, Costa de Beauregard MA, Carlet J; OUTCOMEREA Study Group. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 15;42(8):1118-26, 2006.
7. Doğanay M, Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*; 2: 179-81, 1998
8. Yalçın AM, Nozokomiyal sepsis: Risk faktörleri, Hastanede yatış süreleri, ek maliyet, prognozu etkileyen faktörler ve mortalite. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*:2: 230-6, 1998
9. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis.*;4(3):416-20. 1998
10. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. *Am J Infect Control*. Oct;26(5):522-33, 1998.
11. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*;32(8):470-85, 2004
12. Doğanay M., Nozokomiyal kan dolaşım infeksiyonları, *Hastane İnfeksiyonları*; 473-87,2003
13. Akalın H, Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları, *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*: 5; 5-16, 2001

14. Chopra I. Glycylcyclines: third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol.*;1(5):464-9, 2001
15. Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother.*;49(4):1636-8. 2005
16. Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Updat.*;5(3-4):119-25. 2002
17. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Potency and spectrum of tigecycline tested against an international collection of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections (2000-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* ;52(3):195-201. 2005
18. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.*;49(1):220-9. 2005
19. Tombs NL, Tissue distribution of GAR-936, a broad spectrum antibiotic, in male rats. 39th ICAAC Program and Abstracts, American Society for Microbiology, San Fransisco, CA
20. Lefort A, Lafaurie M, Massias L, Petegnief Y, Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Le Guludec D, Fantin B. Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* ;47(1):216-22. 2003
21. Hoffmann M, Demaio W, Jordan RA, Talaat R, Harper D, Speth J, Scatina J. Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of [14C]Tigecycline, a First-In-Class Glycylcycline Antibiotic, after Intravenous Infusion to Healthy Male Subjects. *Drug Metab Dispos.* 30; 2007
22. Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micalizzi M, Raible DG, Troy SM. Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* ;49(4):1656-9. 2005
23. Troy SM, Muralidharan G, Micalizzi M, Mojavarian P, Salanisci L, Raiable D, The effects of renal disease on the pharmacokinetics of tigecycline. 43rd ICAAC Program and Abstracts, American Society for Microbiology, Chicago
24. Tygacil Product Insert (2005) Philedelphia (PA): Wyeth Pharmaceuticals Inc.
25. Thien-Ly Doan, PharmD1; Horatio B. Fung, PharmD, BCPS2; Dhara Mehta, PharmD3;. and Paul E Riska, MD 4. 1Pharmacy Department, Tigecycline: A glyicycline antimicrobial agent, *Clinical Therapeutics.*; 28;1079-1106,2006

26. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* ;56(3):470-80. 2005
27. Noskin GA. Tigecycline: a new glycycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis. 1;41 Suppl 5:S303-14.* 2005
28. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother.* ;56(4):611-4. 2005
29. Ruzin A, Visalli MA, Keeney D, Bradford PA. Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother;*49(3):1017-22. 2005
30. Garrison MW, Neumiller JJ. Comparative pharmacodynamic activity of tigecycline against quinolone resistant *S.pneumoniae*, methicillin resistant *S.aureus*, vancomycin resistant enterococci. In abstracts of the 45th ICAAC, Washington, AAC,2005, A-22
31. Hoellman DB, Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activities of GAR-936 (a new glycycline) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother.* ;44(4):1085-8. 2000
32. Reese AM, Burgess DS. In vitro pharmacodynamics and postantibiotic effects of tigecycline against gram negative bacteria. In abstracts of the 45th ICAAC, Washington, AAC, , A-1821, 2005
33. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality Control Minimal Inhibitory Concentration Limits for Broth Microdilution and MIC Interpretive Breakpoints: Informational Supplement. Wayne, Pa: CLSI; 2006, Document M27-S2.
34. <http://www.fda.gov/cder/rdmt/InternetNMEDS.htm>
35. www.clinicaltrials.gov/ct/search.jsessional=tigecycline, an update April, 24 2007
36. Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, Zurlinden E. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents.*;25(6):523-9. 2005
37. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E; Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis. 1;41 Suppl 5:S341-53.* 2005
38. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of

complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis*. 1;41 Suppl 5:S354-67. 2005

39. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis*15;43(4):518-24. . 2006
40. Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. ;52(3):181-6, 2005
41. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis*;52(3):203-8. . 2005
42. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E; Tigecycline 200 Study Group. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. *Clin Ther*;26(5):704-14. . 2004
43. Murray J, Wilson S, Klein S, Yellin A, Loh E. The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trial . In Program and abstract of the 43rd ICAAC,2003;416
44. Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, Mikels SM, Weiss WJ. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylycylcline, in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*.;44(11):3022-7. 2000
45. Nannini EC, Pai SR, Singh KV, Murray BE. Activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylycylcline, against Enterococci in the mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother*. ;47(2):529-32. 2003
46. Clinical and Laboratory Standarts Institute. *Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement*. CLSI document M100-S17
47. Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against Acinetobacter baumannii strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother*. ;48(11):4479-81. 2004
48. Tabak F, Yoğun bakım infeksiyonları, Tanımlar, Epidemiyoloji, *Yoğun bakım ünitesi İnfeksiyonları: 45-51, 2005*
49. Bertrand Renaud and Christian Brun-Buisson, for the ICU-Bacteremia Study Group Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 163, Number 7, 1584-1590, 2001

50. Jordi Rello, Ana Ochagavia, Elena Sabanes, Marta Roque, Dolors Mariscal, Esteban Reynaga, Jordi Valles Evaluation of Outcome of Intravenous Catheter-related Infections in Critically Ill Patients *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 162, Number 3, 1027-1030, 2000
51. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* ;160(3):976-81. 1999
52. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis.*;29(2):239-44. 1999
53. Gardiner DF, Scholand SJ, Babinchak T. Mortality and gram-negative rod bacteraemia in the intensive care unit. *J Hosp Infect.*;62(4):453-7, 2006
54. Muller A, Patry I, Talon D, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Plesiat P, Bertrand X. [Surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial use in a university-affiliated hospital: implementation of a computerized system] *Pathol Biol (Paris).*;54(2):112-7. 2006
55. Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, Luczak M. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in Intensive Care Units. *Int J Antimicrob Agents.* ;27(4):285-9. 2006
56. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis.*;58(5):297-302. 2005
57. Akcam FZ, Karaaslan D, Dogan M, Yayli G. Microbiological surveillance in the intensive care unit: a tertiary hospital experience. *Med Sci Monit.*;12(2):CR81-5. 2006
58. Fillaux J, Dubouix A, Conil JM, Laguerre J, Marty N. Retrospective analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated during a 4-year period in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* ;27(7):647-53. 2006
59. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, Gaynes RP, Tenover FC. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis.* ;29(2):245-52. 1999
60. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksali I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S; Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* ;65(3):251-7. 2007

61. Fritsche TR, Strabala PA, Sader HS, Dowzicky MJ, Jones RN. Activity of tigecycline tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including tetracycline-resistant isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* ;52(3):209-13. 2005
62. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*;47(5):1672-80. 2003
63. Helfand MS, Bonomo RA. Current challenges in antimicrobial chemotherapy: the impact of extended-spectrum beta-lactamases and metallo-beta-lactamases on the treatment of resistant Gram-negative pathogens. *Curr Opin Pharmacol.* ;5(5):452-8. 2005
64. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, Pascual A. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol.* ;42(3):1089-94. 2004
65. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, Baquero F, Canton R. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.*;50(8):2695-9. 2006
66. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* Apr;9(2):148-65. 1996
67. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale MW, Spence RP, Towner KJ, Livermore DM, Woodford N. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother.* Mar;49(3):479-87. 2002
68. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis WR. Building communication networks: international network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.*;7(2):319-22. 2001
69. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, Husain S, Kwak EJ, Bhat SV, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother.* ;59(1):128-31. 2007
70. Taccone FS, Rodriguez-Villalobos H, De Backer D, De Moor V, Deviere J, Vincent JL, Jacobs F. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* ;25(4):257-60. 2006

71. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) Group. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* ;52(3):173-9. 2005
72. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program) Group. 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.* ;52(3):215-27. 2005
73. 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.*;59(3):583-5. 2007
74. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, Antoniadou A, Giannitsioti E, Evangelopoulou P, Kannavaki S, Giamarellou H. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* ;50(9):3166-9. 2006
75. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* ;59(4):772-4. 2007
76. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis.* 1;41 Suppl 5:S333-40. 2005
77. *2006 Drug Topics Red Book*. Montvale, NJ: Thompson Medical Economics; 2006.