

Comparison of minimal inhibitory concentrations (MICs) of tigecycline in 2011 and 2015 years against multidrug-resistance *acinetobacter baumannii* strains

2011 ve 2015 yıllarında izole edilen çoğul ilaç dirençli *acinetobacter baumannii* suşlarının, tigesiklin minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması

Yücel Duman, Cigdem Kuzucu, Mehmet Sait Tekerekoglu

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

Received 23 May 2016; Accepted 26 June 2016

Available online 26.07.2016 with doi: 10.5455/medscience.2016.05.8508

Abstract

Acinetobacter baumannii is an opportunistic pathogen that causing nosocomial infections. The microorganisms can be developed resistance to antimicrobials very quickly by different mechanisms. Infections defend by MDR strains, caused require long-term hospitalization high morbidity and mortality. Tigecycline is one of the few antimicrobials which have activity against MDR *A. baumannii* strains. In Meta-analyzes and clinical study reported that a rising risk of mortality in tigecycline-treated patients due to an increase in resistance of these strains. In our study, we aimed to compare the MICs values of tigecycline and determine the resistance rates of tigecycline against to MDR *A. baumannii* strains in 2011 and 2015. Tigecycline MIC values of 200 *A. baumannii* isolates were determined by the broth microdilution method. Final concentrations were prepared as 16µg/ml to 0.06µg/ml. Tigecycline MICs breakpoint values comments on breakpoint values of *Enterobacteriaceae* that have been proposed by FDA. In 2011, tigecycline values of MIC₅₀ and MIC₉₀ found 0.5µg/ml, 1µg/ml, respectively against to MDR *A. baumannii* strains. In 2015, tigecycline values of MIC₅₀ and MIC₉₀ found 1µg/ml, 4µg/ml, respectively. In 2011 the 4%, while in 2015, 16% of *A. baumannii* strains' tigecycline MICs were determined over 2µg/ml. and that this was interpreted as the resistance. Tigecycline can be still use as an alternative antimicrobial for treatment of *A. baumannii* strains, especially in our hospitals' intensive care units. However, to avoid the development of resistance against tigecycline, we should prevent the irrational use of antibiotics. The implementation of treatment should be based on antimicrobial susceptibility test results.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, tigecycline, resistance

Öz

Acinetobacter baumannii nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir. *A. baumannii* farklı mekanizmalarla hızlı bir şekilde antimikrobiyallere karşı direnç geliştirebilmektedir. ÇİD'li suşlarının oluşturduğu enfeksiyonlar; morbidite ve mortalitesi yüksek, uzun süreli hospitalizasyon gerektiren enfeksiyonlardır. Tigesiklin, ÇİD profiline sahip *A. baumannii* suşlarına karşı güçlü aktiviteye sahip birkaç antimikrobiyalden biridir. Yapılan meta-analizler ve klinik çalışma raporlarında bu suşlarında direnç artışı nedeniyle, tigesiklin alan hastalarda mortalite riskinin arttığı bildirilmektedir. Çalışmamızda 2011 ve 2015 yıllarında hastanemizde yatan hastalardan izole edilen ÇİD profiline sahip *A. baumannii* suşlarında, tigesiklin MİK değerlerinin karşılaştırılması ve direnç gelişim oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. 2011 ve 2015 yıllarında izole edilen 200 *A. baumannii* suşunun tigesiklin MİK değerleri broth mikrodilüsyon yöntemiyle araştırıldı. Final konsantrasyonlar 16µg/ml–0.06µg/ml olacak şekilde hazırlandı. Tigesiklin MİK breakpoint değerleri, FDA'nın *Enterobacteriaceae* için önerdiği breakpoint değerleri esas alınarak yorumlandı. 2011 yılında izole edilen çoğul ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarının MİK₅₀ değeri 0.5 µg/ml, MİK₉₀ değeri 1 µg/ml, 2015 yılında ise MİK₅₀ değeri 1 µg/ml, MİK₉₀ değeri 4 µg/ml olarak saptandı. 2011 yılında çalışılan suşların %4'ünün, 2015 yılında ise %16'sının tigesiklin MİK değeri 2 µg/ml üzerinde belirlendi ve dirençli olarak yorumlandı. Tigesiklin hastanemizde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların, *A. baumannii* suşlarına bağlı enfeksiyonlarının tedavisinde hala etkin olarak kullanılabilecek alternatif bir antimikrobiyaldir. Ancak tigesikline karşı direnç gelişimini önlemek için, irrasyonel antibiyotik kullanımı engellenerek antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavi uygulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, tigesiklin, direnç

Giriş

Acinetobacter baumannii çoğunlukla toprak ve suda bulunan gram-negatif kokobasildir. Virulansının düşük olmasına rağmen, yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere

cerrahi ve dahili ünitelerde yatan kritik hastalarda artan sıklıkla fırsatçı nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan bir patojendir [1,2]. *A. baumannii* dış ortamda uzun süre canlılığını koruyabilmesi nedeniyle kolaylıkla yüzeylerde kolonize olabilmektedir. Bu özelliği sayesinde hastane personeli ve kullanılan ekipmanlar aracılığıyla hastalara yayılarak epidemilere yol açabilmektedir. İmmün yetmezlikli, ventilatör bağımlı ve debilize hastalarda; sepsis, menenjit, pnömoni, yara ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır [3].

*Corresponding Author: Yücel Duman, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
E-mail: yucel.duman@inonu.edu.tr

A. baumannii antimikrobiyallere farklı mekanizmalarla ve hızlı şekilde direnç geliştirmesi nedeni ile tüm dünyada önemi hızla artan bir patojendir. *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılan; sulbaktam, sefalosporin, karbapenem, florokinolon ve aminoglikozid gibi antibiyotiklere karşı gelişen çoğul ilaç direnci (ÇİD) önemli bir sorun oluşturmaktadır. ÇİD'li *A. baumannii* suşlarının oluşturduğu enfeksiyonlar morbidite ve mortalitesi yüksek, uzun süreli hospitalizasyon gerektirmektedir [1-4].

Minosiklinin semisentetik bir derivativesi olan tigesiklin, ÇİD'ne sahip *A. baumannii* suşlarına karşı güçlü aktiviteye sahip birkaç antimikrobiyalden biridir. Tigesiklin ÇİD *A. baumannii*'ye karşı aktiviteye sahip olan diğer antimikrobiyaller (örneğin polimiksinler) ile karşılaştırıldığında genellikle güvenli bir terapötik profile sahiptir. Dolayısı ile ÇİD *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlarda önemli bir seçenek haline gelmiştir [4].

Yapılan meta-analizler ve United States Food and Drug Administration (U.S. FDA)'nın klinik çalışma raporlarında *A. baumannii* suşlarında direnç artışı nedeniyle, tigesiklin alan hastalarda mortalite riskinin arttığı bildirilmektedir [5-7]. Ayrıca ÇİD'ne sahip *A. baumannii* suşları ile hastanelerin kolonizasyonu; tedavi sorunlarını, morbidite ve mortalite artışını, uzun yatış sürelerini ve tedavi maliyetinde artışı beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda ÇİD'ne sahip *A. baumannii* suşlarının tigesikline karşı direnç oranlarının yıllar içinde değişimini gözlemlemek hastane enfeksiyon kontrol komitelerinin antibiyotik kullanım politikalarına katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda; 2011 ve 2015 yıllarında hastanemizde yatan hastalardan izole edilen, çoğul ilaç direnç profiline sahip *A. baumannii* suşlarında, tigesiklin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin karşılaştırılması ve direnç gelişim oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal and Metod

Hastanemizde yatarak tedavi gören hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 2011 yılında 100 ve 2015 yılında 100 olmak üzere toplam 200 *A. baumannii* suşu çalışmaya dahil edildi. Her hasta için tek izolat çalışmaya alındı.

Tablo 1. *A. baumannii* suşlarının tigesiklin inhibisyon ve %50, %90 MİK değerleri, 2011

	Tigesiklin MİK (µgr/mL) inhibisyon %									MİK(µgr/mL)	
	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	50%	90%
<i>A.baumannii</i>	1	19	43	68	91	96	98	99	100	0.5	1

Tablo 2. *A. baumannii* suşlarının tigesiklin inhibisyon ve %50, %90 MİK değerleri, 2015

	Tigesiklin MİK (µgr/mL) inhibisyon %									MİK(µgr/mL)	
	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	50%	90%
<i>A.baumannii</i>	0.00	12	23	28	51	84	96	99	100	1	4

Çalışmaya alınan suşların identifikasyonu; konvansiyonel yöntemler ve/veya Vitek2 (BioMérieux, Fransa) ile yapıldı. *A. baumannii* olarak tanımlanan suşlardan; sefalosporin, karbapenem, florokinolon, aminoglikozid ve tetrasiklin antimikrobiyal gruplarından üç ve daha fazlasına dirençli olanlar çoğul ilaç dirençli olarak adlandırıldı. Çoğul ilaç dirençli (ÇİD) suşlarda tigesiklinin MİK değerleri EUCAST önerileri doğrultusunda ISO 20776-1 standartlarına göre broth mikrodilüsyon yöntemiyle araştırıldı [8]. Tüm suşların MİK değerlerinin belirlenmesinde, dilüsyon yöntemi ile katyon ayarlı taze hazırlanmış Mueller-Hinton broth (Becton-Dickinson) besiyeri kullanıldı. Tigesiklinin seri dilüsyonları, final konsantrasyonları 16 µg/ml-0.06 µg/ml olacak şekilde hazırlandı, suşlar inoküle edildikten sonra 35°C'de 18-24 saat inkübe edildi.

Tigesiklin için EUCAST tarafından onaylanmış minimum inhibitör konsantrasyon breakpoint değerleri bulunmadığından, United States Food and Drug Administration (U.S. FDA)'nın *Enterobacteriaceae* için önerdiği breakpoint değerleri (≤ 2 µg/ml duyarlı) esas alınarak yorumlandı [9].

Çalışmada *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kalite kontrol suşları olarak kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan *A. baumannii* suşlarının tamamı aminoglikozid, karbapenem, sefalosporin, florokinolonlara karşı dirençli bulundu. 2011 yılında izole edilen *A. baumannii* suşlarından 4'ünün (%4), 2015 yılında ise 16'sının (%16) tigesiklin MİK değeri 2 µg/ml üzerinde bulunarak dirençli olarak yorumlandı.

2011 yılında ÇİD *A. baumannii* suşlarının tigesiklin MİK₅₀ değeri 0.5 µgr/ml, MİK₉₀ değeri 1 µgr/ml, 2015 yılında ise MİK₅₀ değeri 1 µgr/ml, MİK₉₀ değeri 4 µgr/ml saptandı. ÇİD *A. baumannii* suşlarının 2011 ve 2015 yılı tigesiklin inhibisyon ve %50, %90 MİK değerleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

2011 yılında *A. baumannii* suşlarının 11'i dahili ve cerrahi servisler, 89'u ise yoğun bakım hastalarından izole edildi. 2015 yılında ise 7'si dahili ve cerrahi servisler, 93'ü yoğun bakımlarda hastalarından izole edildi. Çalışmaya alınan suşların klinik örneklerle göre dağılımı 2011 yılında; %53'ü kan, %27'si trakeal aspirat, %11'i yara ve %9'u dren, 2015 yılında ise; %49'u kan, %35'i trakeal aspirat, %9'u yara ve %7'si dren şeklindedir.

Tartışma

Acinetobacter baumannii son dekatta sıklığı giderek artan önemli bir nozokomiyal patojendir. *A. baumannii* sağlıklı bireylerin cildinde, hastanelerde kullanılan mekanik aletlerin yüzeyinde kolonize olabilmektedir. Bu durum özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan immünkompromize hastalarda *A. baumannii* enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Bu hastaların uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaları ÇİD'ne sahip suşların seleksiyonuna neden olmaktadır [1,2].

A. baumannii birçok antimikrobiyale çeşitli mekanizmalar ile direnç geliştirmesi, son yıllarda oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde; ampicilin-sulbaktam, seftazidim, karbapenem, florokinolon, kotrimoxazol, amikasin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin yetersiz kalmasına yol açmaktadır [3,10]. ÇİD suşların ortaya çıkması; tedavinin başarısız olmasına, immün yetmezlikli hastalarda, yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. ÇİD *A. baumannii* suşlarına bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek olan polimiksinler toksisitelerinden dolayı sık tercih edilmemektedir [4,10].

Tetrasiklin grubu bir antimikrobiyal olan tigesiklin, minosikline 9-t-butylglycylamido yan zincirinin eklenmesi ile oluşan semisentetik derivedir. Bu modifikasyon tetrasikline karşı oluşan ribozomal bağlanmayı engelleme ve efflux direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Dolayısıyla tigesiklin; minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanmaktadır. Tigesiklin, bakterinin 30S ribozomal alt ünitesine bağlanıp, aminoasitlerin elengasyon peptid zincirine bağlanmasını engelleyerek, protein sentezini inhibe etmektedir. Gram-pozitif ve gram-negatif, aerob ve anaerob bakterilere karşı in vitro aktiviteye sahiptir [4,11].

Avrupa'da yapılan çalışmalar; ÇİD *A. baumannii* suşlarına karşı, tigesiklin bakteriyostatik antimikrobiyal MİK değerinin 2µg/ml olduğunu göstermiştir [12]. Morfin-otero ve ark. [13] yaptıkları çalışmada 2005–2007 yılları arasında ÇİD *A. baumannii* suşlarında tigesiklin için 0.5µg/ml MIC₉₀ değerinin 2008–2012 yıllarında 2µg/ml'ye yükseldiğini bildirmişlerdir. Grandesso ve ark. [14] ise MİK₅₀ değerini 0.25µg/ml, MİK₉₀ değerini 1µg/ml olarak belirlemişlerdir. Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) programlarında yapılan çalışmalarda *A. baumannii* için MİK₅₀ değeri 0.5µg/mL, MİK₉₀ değeri 2µg/mL olarak bildirilmiştir [15]. Ülkemizde yapılan

çalışmalarda MİK değerlerini; Kuşçu ve arkadaşları [16] MİK₅₀ 1.5µg/ml, MİK₉₀ ise 4µg/ml, Eser ve arkadaşları [17] MİK₅₀ 1µg/ml, MİK₉₀ ise 1.5µg/ml olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda 2011 yılında MİK₅₀ değeri 0.5µg/mL, MİK₉₀ değeri 1µg/mL olarak, 2015 yılında ise MİK₅₀ değeri 1µg/mL, MİK₉₀ değeri 4µg/mL olarak belirlendi. Ancak dikkat çekici bir şekilde *A. baumannii* suşlarının inhibisyonu için gerekli tigesiklin konsantrasyonunun 2011 ve 2015 yılları arasında anlamlı olarak değiştiğini ($p=0,0014$) gözlemledik.

2008 yılında ülkemizde kullanıma giren tigesiklin; intraabdominal enfeksiyonlar, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile pnömoni tedavisinde ruhsatlıdır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda; Kuşçu ve ark. [16] %5, Zer ve ark. [18] %6.45, Gülhan ve ark. %2.9 [19] oranında *A. baumannii* suşlarında tigesiklin direnci bildirmişlerdir. Hastanemizde 2008 yılında yapılan bir çalışmada ise tigesiklin direncine rastlanmamıştır [20]. Yurt dışında yapılan çalışmalarda; Liao ve ark. [21] %6.9, Karageorgopoulos ve ark. [22] %10, Ricciardi ve ark. [23] %10 oranında direnç belirlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada ÇİD *A. baumannii* suşlarında 2011 yılında %4, 2015 yılında ise %16 oranında direnç saptadık.

Yoğun bakım hastalarında nozokomiyal enfeksiyon gelişme riski, servis hastalarına oranla 5–10 kat fazladır [24]. Buna bağlı olarak çoğul antibiyotik direncine sahip *A. baumannii* suşlarının büyük çoğunluğu yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir. Çalışmada çoğul antimikrobiyal direncine sahip suşlara 2011 yılında %89, 2015 yılında %93 oranında yoğun bakım ünitelerinde rastlandı. *A. baumannii* suşlarının klinik örneklerle dağılım oranları ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle ilk iki sırayı trakeal aspirat ve yara örnekleri almakta olup, kan ve idrar örnekleri suşların en sık izole edildikleri diğer örneklerdir [25]. 2011 ve 2015 yıllarında çalışmamıza aldığımız suşlar; kan, trakeal aspirat, yara ve dren örneklerinden izole edilmiştir.

A. baumannii suşları antibiyotiklere karşı oldukça hızlı direnç geliştirmektedir. Direnç oranlarının takip edilmesi, bu suşların hastanelerde kolonizasyonlarının önlenmesinde yararlı olacaktır. Ayrıca nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler genellikle ampirik olarak başlanmakta, duyarlılık sonucuna göre tedavi seçeneği değiştirilebilmektedir. Dolayısıyla enfeksiyonlardan izole edilen suşların antibiyotiklere direnç oranlarının bilinmesi ve yıllar içinde MİK değerlerinin takip edilmesi ampirik tedavide yol gösterici olması açısından da önemlidir.

Sonuç olarak, tigesiklin hastanemizde özellikle yoğun bakım ünitelerinde, *A. baumannii* suşlarına bağlı enfeksiyonların tedavisinde hala etkin olarak kullanılabilen alternatif bir antimikrobiyaldir. Ancak tigesikline karşı direnç gelişimini önlemek için, irrasyonel antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi ve antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi uygulanmasının faydalı olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

- Joly Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect. 2005;11(11): 868-73.
- Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. Clin Microbiol Infect. 2007;13(2):117-9.
- Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. J Antimicrob Chemother. 2009;63(4):775-80.
- Taşova Y. Tetrasiklinden Tigesikline. Ankem Derg. 2010;24(Ek 2):36-44.
- FDA. 2010. Drug Safety Communication - Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. FDA.
- Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M.. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2011;11(11):834-44.
- Ku K, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Wang Y, Bhargava A, Campbell M, Khandker N, Lephart PR, Chopra T, Hayakawa K, Martin ET, Abreu-Lanfranco O, Dhar S, Kaye KS, Marchaim D.. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Am J Infect Control. 2012;40(10):983-7.
- <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:20776:-1:ed-1:v1:en> access date 21.03.2016
- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021821s016bl.pdf access date 11.04.2016
- Doğan M, Taşbent FE, Feyzioğlu B, Baykan M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *acinetobacter* türlerinin kolistin, tigesiklin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç profillerinin araştırılması. Ankem Derg. 2014;28(4):138-43.
- Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(1):8.e1-9.
- Peleg AY, 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. 2007;59(1):128-31.
- Morfin Otero R, Noriega ER, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility trends among gram-positive and negative clinical isolates collected between 2005 and 2012 in Mexico: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015;14:53.
- Grandesso S, Sapino B, Amici G, Mazzucato S, Solinas M, Gion M. Are E-test and Vitek2 good choices for tigecycline susceptibility testing when comparing broth microdilution for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii*? New Microbiol. 2014;37(4):503-8.
- Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, Lee K, Dowzicky MJ. Comparative in vitro activity of tigecycline and other antimicrobials against Gram-negative and Gram-positive organisms collected from the Asia-Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). Int J Antimicrob Agents. 2009;33(2):130-6.
- Ferit Kuşcu, D. Barış Öztürk, E. Ediz Tütüncü, Meral Uslu, Yunus Gürbüz, Gönül Gülen, İrfan Şencan. Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test Yöntemiyle Araştırılması. Klimik Derg. 2009;22(2):48-51.
- Eser OK, Ergin A, Tunçkanat F, Hascelik G. In vitro activity of tigecycline as a therapeutic option against multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. New Microbiol. 2008;31(4):535-42.
- Zer Y, Akın EÖ, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. İnfek Derg. 2007;21 (4):193-6.
- Gülhan B, Nergiz Ş, Meşe S ve ark. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin için disk difüzyon yöntemiyle elde edilen zon çaplarının iki farklı kritere göre değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2009;23(2):78-81.
- Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü üniversitesi turgut özal tıp merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg. 2009;23(4):177-81.
- Liao CH, Kung HC, Hsu GJ, Lu PL, Liu YC, Chen CM, Lee CM, Sun W, Jang TN, Chiang PC, Cheng YJ, Lin HC, Shi ZY, Wang LS, Chuang YC, Tsao SM, Lu CT, Liu JW, Huang CH, Hsueh PR. In-vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Taiwan determined by the broth microdilution and disk diffusion methods. Int J Antimicrob Agents. 2008;32(3):192-6.
- Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis. 2008;8(12):751-62.
- Ricciardi R, Ricciardi AM, Danzi G. In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. Infez Med. 2009; 17(4): 236-9.
- Weber DJ, Baasch R, Rutala Wa. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic resistant pathogens. Chest. 1999;115 (3):34-41.
- Zhou H, Yang Q, Yu YS, Wei ZQ, Li LJ: Clonal spread of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* among different cities of China. J Clin Microbiol. 2007;45(12):4054-7.