T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİGESİKLİN KULLANILAN ÇOCUK HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUVAR YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kaan ASLAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİGESİKLİN KULLANILAN ÇOCUK HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUVAR YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kaan ASLAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Kaan ASLAN'a ait "Tigesiklin Kullanılan Çocuk Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Yanıtın Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Anıl AKTAŞ TAPISIZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ömer KILIÇ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../..... Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tezimin her aşamasında büyük emek ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye, bilimsel eleştirileri ve tezimin geliştirilmesindeki yardımları ile tezime katkıda bulunan Prof. Dr. Anıl AKTAŞ TAPISIZ ve Doç. Dr. Ömer KILIÇ'a teşekkür ederim.

ÖZET

Aslan, K. Tigesiklin Kullanılan Çocuk Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Yanıtın Değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019. Pediatrik yaş grubunda tigesiklin kullanım onayı olmamakla birlikte, diğer tedavi seçeneklerine yanıt alınamayan, çoğul ilaç direnci olan mikroorganizmalarla ilişkili yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda, kurtarıcı tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir. Bu çalışmada, tigesiklin kullanılan çocuk hastaların dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi, klinik ve/veya laboratuvar yanıtın değerlendirilmesi planlandı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (06.11.2018/27) onayı sonrası, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 01.01.2010 ile 31.10.2018 tarihleri arasında, hastane kayıtlarında tigesiklin tedavisi alan ve çalışma dahil edilme kriterlerini sağlayan, 7 ay ile 17.5 yaş arasında değişen (medyan 8 yaş) 91 çocuk hasta dahil edildi. İstatistiksel analiz SPSS for Windows 11.0 paket programı ile yapıldı. Hastaların %48.4'ünde (%84.3'ü gram negatif nozokomiyal mikroorganizalar olup en çok izole edilen patojen *A. baumanii)* steril örneklerde üreme saptandı ve izole edilen bakterilerin %84.3'ünde çoğul ilaç direnci vardı. Tigesiklin tedavisine %61.6 klinik yanıt, %65 akut faz reaktanı yanıtı alındığı ve %56.8 oranında mikrobiyolojik eradikasyon sağlandığı görüldü. Çalışmamızda tigesiklinin çoğunlukla, altta yatan ciddi kronik hastalıkları, enfeksiyon gelişimine yol açacak bir çok predispozan faktörü ve uzun süreli hastane yatışları olan, öncesinde çoklu ve uzun süreli geniş spektrumlu birçok antimikrobiyal ajanla tedavi almış, diğer tedavilere yanıtsız şiddetli enfeksiyonu ve yüksek mortalite riski olan çocuklara uygulandığı görüldü. Çoğul ilaç direnci olan gram-negatif bakterilerle ilişkili ciddi enfeksiyonu olan çocuk hastalarda; kurtarma tedavisi olarak, diğer ajanlarla birlikte ya da monoterapi olarak uygulanan tigesiklin, iyi tolere edildi ve laboratuvar ve klinik olarak iyi yanıt alındı. Pediatrik yaş grubunda tigesiklin kullanımı ile ilgili çalışmalar kısıtlı olduğu için klinisyenlerin pediatrik tigesiklin kullanımına ilişkin deneyimleri önemlidir. Çocuklarda farklı alan enfeksiyonlarında ve farklı yaş gruplarında uygun tigesiklin dozu, etkinliği ve tedavi süresini için çok merkezli prospektif, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tigesiklin, tetrasiklin, çocuk, enfeksiyon

ABSTRACT

Aslan, K. Evaluation of clinical and laboratory response in pediatric patients using tigecycline. Although there is no official approval for tigecycline use in the pediatric age group, it can be used as a salvage treatment option in life-threatening infections associated with multiple drug resistance microorganisms that do not respond to other treatment options. The aim of this retrospective study was to evaluate the medical records of pediatric patients receiving tigecycline and also to evaluate clinical and / or laboratory outocme. This study has been approved by the Eskişehir Osmangazi University Local Ethics Committee (06.11.2018 / 27). Pediatric patients who received tigecycline treatment between 01.01.2010 and 31.10.2018 in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, were included. We enrolled 91 children (52 girls, 39 boys) aged between 7 months to 17.5 years (median 8 years). Statistical analysis have been performed with SPSS for Windows 11.0 package program. In 48.4% of the patients have been microbiologically confirmed infection (84.3% gram negative nosocomial microorganisms, mainly *A. baumanii*), and 84.3% of the these isolated microorganisms are multiple drug resistance. Regarding our study results, we observed 61.6% clinical response, 65% acute phase reactant response and 56.8% microbiological eradication with tigecycline treatment. In our study, tigecycline was mainly administered to children with severe infections with high mortality risk, who have many predisposing factors leading to infection development, requiring long-term hospitalizations, previously treated with multiple and long-term broad-spectrum antimicrobial agents, and unresponsive to other treatments. In pediatric patients with severe infection associated with multi-drug resistant gram-negative bacteria, tigecycline have been used as a salvage therapy, in combination with other agents or as monotherapy, and was well tolerated in laboratory and clinically. Because the studies on the use of tigecycline in pediatric age group are limited, the experience of the clinicians regarding the use of tigecycline is important. Multicenter prospective, randomized clinical trials are needed for appropriate dose, efficacy, and duration of treatment for children with different site infections and different age groups.

Key Words: Tigecycline, tetracycline, pediatric, infection

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tetrasiklinler	3
2.1.1. Kimyasal Yapı	4
2.1.2. Etki Mekanizması	4
2.1.3. Antimikrobiyal Etkinlik	4
2.1.4. Direnç Mekanizması	5
2.1.5. Farmakolojik Özellikler	6
2.1.6. İlaç Etkileşimleri	7
2.1.7. Klinik Kullanımı	7
2.1.8. İstenmeyen Etkiler	9
2.2. Tigesiklin	11
2.2.1. Kimyasal Yapı	11
2.2.2. Etki Mekanizması	12
2.2.3. Antimikrobiyal Etkinlik	12
2.2.4. Direnç Mekanizması	15
2.2.5. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikler	16
2.2.6. İlaç Etkileşimleri	18
2.2.7. Klinik Kullanımı	18
2.2.8. İstenmeyen Etkiler	21
2.2.9. Özel Popülasyonlarda Kullanımı	22

2.3. Tigesiklinin Çocuklarda Kullanımı 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. Etik Kurul Onayı 27
3.2. Demografik Veriler 27
3.3. Tıbbi Veriler 27
3.4. Tanımlar 28
3.5. Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi 29
3.6. Laboratuvar Yanıtın Değerlendirilmesi 30
3.7. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi 30
3.8. İstatistiksel Yöntem 31
4. BULGULAR 32
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri 32
4.2. Hastaların Tıbbi Özellikleri 32
4.3. Klinik Bulgular 35
4.4. Steril Vücut Sıvılarında Kültür Üremeleri 38
4.5. Tigesiklinin Klinik ve Laboratuvar Advers Etkileri 41
4.6. Tigesiklin Tedavisine Klinik ve Laboratuvar Yanıt 43
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 64
KAYNAKLAR 66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFR	Akut Faz Reaktanı
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
ALS	Absolü Lenfosit Sayısı
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
aPTT	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	Aspartat Aminotransaminaz
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BUN	Blood urea nitrogen
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CRKP	Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*
CRP	C-Reaktif Protein
ÇİD	Çoğul İlaç Direnci
EMA	European Medicines Agency
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FK	Farmakokinetik
HKP	Hastane Kökenli Pnömoni
IMP	Imipenemase
INR	International Normalization Ratio
İAE	İntraabdominal Enfeksiyon
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KCYDE	Komplike Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
MBL	Metalo Beta Laktamaz
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon

MRSA	Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*
NDM	New Delhi metallo-beta-lactamase
NG	Nazogastrik Sonda
PCT	Prokalsitonin
PLT	Platelet
PTZ	Protrombin Zamanı
RNA	Ribonükleik Asid
TAK	Trakeal Aspirat Kültürü
T.E.S.T	Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial
TKP	Toplum Kökenli Pnömoni
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
VIM	Verona integronencoded metallo-beta-lactamase
V-P Şant	Ventriküloperitoneal Şant
VRE	Vancomycin-Resistant Enterococci
YİD	Yaygın İlaç Direnci

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Tigesiklinin moleküler yapısı 11

4.1. Çalışma grubundaki hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı 33

4.2. Altta yatan nörolojik hastalığı olan hastaların tanıları 33

4.3. Çalışma grubundaki hastaların hastaneye yatış nedenleri 34

4.4. Malignitesi olan hastaların hastaneye yatış nedenleri 34

4.5. Tigesiklin tedavisinin başlanma amacı 35

4.6. Çalışma grubundaki hastaların tigesiklin kullanma endikasyonları 36

4.7. Hastalara tigesiklin tedavisinden önce uygulanan antimikrobiyal tedaviler 37

4.8. Tigesiklin uygulanan hastaların enfeksiyon öncesi predispozan faktörleri. 38

4.9. Hastalardan alınan steril örneklerde saptanan üreme oranları 39

4.10. Kültür üremesi olan hastalardaki etken mikroorganizmaların özellikleri 41

4.11. Hastalarda tigesiklin ile ilişkili olabilecek istenmeyen laboratuvar etkilerinin görülme oranları 43

4.12. Farklı enfeksiyon türlerinde tigesiklin tedavisi klinik yanıtı 44

4.13. Tigesiklin tedavisine hastaların klinik ve laboratuvar yanıtı 45

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Tetrasiklinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması 6
2.2. Tigesiklinin etki spektrumu 14
2.3. Tigesiklininin doku ve serum dağılımı 17
2.4. Literatürde tigesiklinle tedavi edilen çocuk hastalardaki çalışmalar 25

1. GİRİŞ

Glisilsiklinler, klasik tetrasiklin grubu antibiyotiklerin semi-sentetik analoglarıdır (1). Tigesiklin tetrasiklinlerin yeni subgrubu olan glisilsiklinlerin ilk üyesidir (2). Yapısal olarak tetrasiklinlere benzemekle birlikte yeni geliştirilen moleküller, geniş antibakteriyel spektrum ve klinik olarak önemli tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık avantajları sağlamaktadır (1, 3). Tigesiklin, bakterilerde ribozomların 30S alt ünitesine geri dönüşümlü olarak bağlanarak, aminoaçil tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girmesini bloke eder. Protein translasyonunu inhibe ederek uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller ve protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir (4, 5). Tigesiklinin in vitro aktivitesi beta-laktamaz üretiminden, hedef bölgedeki değişikliklerden veya hedef enzimlerden etkilenmemektedir (6). Bu özellikleri ile tigesiklin, geniş patojen bakteri spektrumuna (Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplar dâhil) karşı in vitro ve in vivo etkinlik göstermektedir (6). Tigesiklin, komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, komplike intraabdominal enfeksiyonlarda ve toplum kökenli pnömonide endikedir (7).

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzer yan etkiler gösterebilmektedir (8). Tigesiklinin çocuklarda farmakokinetik (FK) özellikleri, güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir (9). Genel olarak tetrasiklinlere yapısal benzerlik gösterdiğinden; büyüme çağındaki çocuklarda, kemiklerde birikme ve buna bağlı kemik gelişim bozukluklarına ve dişlerde kalıcı renk değişimlerine neden olabileceğinden ve etkinliği pediatrik yaş grubu çalışmalarda halen değerlendirme aşamasında olduğundan, 18 yaş altı kullanımı kısıtlıdır (6, 9).

Sepsis, erişkinlerde olduğu gibi çocuk hastalarda de önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (9). Son yıllarda çoğul ilaç direnci (ÇİD) olan patojenlerin sayısının artmasından dolayı sepsis tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır (9). Bunun yanında çocuklarda birçok geniş spektrumlu antibiyotik, belirgin yan etkileri nedeniyle kısıtlı kullanılabilmektedir (9). Birçok ilacın, pediatrik acil, yoğun bakım ve hematoloji gibi hayati tehlike altındaki durumların tedavi edildiği birçok alanda kısıtlı kullanımı, tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır (10). Bu nedenle klasik tedavi yöntemlerinin yeterli olmadığı durumlarda, şiddetli enfeksiyonları tedavi etmek

için çocuklarda kurtarma tedavisi olarak yeni ilaçların endikasyon dışından kullanılması gerekebilmektedir (11).

Endikasyon dışı ilaç kullanımı (ilacın prospektüsünde belirtilmeyen şekilde endikasyon dışı, yaş dışı, doz dışı, süre dışı, formülasyon dışı kullanımı), klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle pediatrik hastalarda tercih edilebilmektedir (9). Çoğul ilaç direnci ve yaygın ilaç direnci (YİD) olan mikroorganizmalar için, kullanılabilecek ilaçların sayısı giderek azalmaktadır ve tigesiklin, bu mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlara sahip çocuk hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir (11). Tigesiklin pediatrik kullanımı için literatürde bazı çalışmalar ve olgu sunumları, tigesiklinin, Food and Drug Administration (FDA) resmi etiketinde bulunmasa da pediatrik hastalarda, bilinen veya şüpheli ÇİD olan organizmalarla yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda, seçeneklerin sınırlı olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda kurtarıcı tedavi olarak önemli bir seçenek olabileceğini göstermektedir (9, 12-38).

Bu çalışmada, tigesiklin kullanılan çocuk hastaların dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi, klinik ve/veya laboratuvar yanıtın ve yan etkilerin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

"Kemoterapötik" olarak adlandırılan kimyasal maddelerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılması 17. yüzyıldan itibaren başlamıştır (39). Bu tür tedavilerin bilimsel bir temele oturması, bu yüzyılın başında Paul Ehrlich'in "seçici toksik etki" kavramını ortaya atması ile olmuştur (39). Antimikrobiyal tedavi 1935 yılında Domogk'un sulfamidleri tedavide kullanmasıyla gelişme safhasına girmiştir (40). 1929'da Fleming'in gözlemlediği ve 1940'da Chain ve Flarey'in *Penicillium notatum*'dan elde ettiği bir maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisi ile antibiyotikler tedavide yer almaya başlamıştır (41).

Glisilsiklinler, klasik tetrasiklinlerin semi-sentetik analoglarıdır (1). Tigesiklin tetrasiklinlerin yeni subgrubu olan glisilsiklinlerin ilk üyesidir (2). Tetrasiklinlere benzemekle birlikte yeni yapı bazı avantajları beraberinde getirmiştir (2). Eski tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalara etkili olması bunlardan biridir (2). Yine etki spektrumunun genişlemesi ile özellikle ağır seyirli enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (2).

2.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler 1948'de mantar benzeri bir toprak bakterisi olan *Streptomyces aureofaciens*'in doğal mayalanma ürünleri olarak Dr. Benjamin M. Duggar tarafından keşfedildi (42). İzole edilen bu madde ilk tetrasiklin olan klortetrasiklin idi ve Dr. Duggar bu maddeye "*aureomycin*" adını verdi (2). Daha sonra oksitetrasiklin, tetrasiklin ve demetilklor tetrasiklin gibi diğer doğal tetrasiklinler elde edilmiştir (2). Takip eden yıllarda yarı sentetik tetrasiklinler olan metasiklin, doksisiklin ve minoksiklin kullanıma girmiştir (2). 1990 yılında mevcut tetrasiklinlere direncin artmasıyla üçüncü jenerasyon tetrasiklinler olan glisiklinler geliştirilmiştir (8). Bugün en çok kullanılan tetrasiklin grubu antibiyotikler; oksitetrasiklin, tetrasiklin, doksisiklin ve minoksiklindir (7). Tetrasiklin grubu antibiyotikler, antibakteriyel spektrumları açısından belirgin farklılık göstermemekle birlikte, aralarında önemli farmakokinetik farklılıklar vardır (7).

2.1.1. Kimyasal Yapı

Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin ana yapısında, dört halkalı bir hidronaftasen çekirdeği bulunur (7). Tetrasiklin analogları, bu çekirdek yapının beşinci, altıncı ve yedinci pozisyonlarındaki farklılıklara göre birbirlerinden ayırt edilirler (7).

2.1.2. Etki Mekanizması

Tetrasiklinler terapötik konsantrasyonlarda bakteriyostatik etki gösterirler (43). Bakterilerin ribozomları 70S ribozomudur ve insanlardaki 80S ribozomuna göre antibiyotiklere duyarlılığı daha fazladır (4). Tetrasiklinler pasif difüzyon ve enerjiye bağlı aktif transport sistemi ile bakteriyel hücre duvarını aşarlar (2). Tetrasiklinler hücreye girer girmez ribozomun 30S subünitesine geri dönüşümlü olarak bağlanırlar ve aminoaçil-tRNA'nın, mRNA-ribozom kompleksine bağlanması engellenir (43). Böylece uzayan peptid zincirine yeni aminoasit eklenemez ve bakteri hücresinde protein sentezi durur (2). Ayrıca mitokondriyal 70S ribozomal alt birimlere bağlanarak mitokondriyal protein sentezini inhibe ederler (7). Tetrasiklinlerin ökaryotik parazitlere olan kısmi etkisi, bu yolla açıklanmaya çalışılmaktadır (7). Tetrasiklin ayrıca sitoplazmik membranı değiştirirerek sırası ile nükleotidlerin ve diğer komponentlerin hücre dışına sızmasına yol açar (2). Bu bakteriyi öldürmez ama inhibe eder (2). Böylece bakteriyostatik etki ortaya çıkar (1).

2.1.3. Antimikrobiyal Etkinlik

Tetrasiklinlerin antimikrobik etki spektrumu birbiri ile çok benzerdir (2). Tetrasiklinler gram pozitif ve gram negatif bakterilere, aerop ve anaerop mikroorganizmalara, *Borrelia burgdorferi* dahil pek çok patojen spiroket, riketsiya, klamidya ve mikoplazma türlerine etki gösterebilen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (7). Tüm tetrasiklinlerin antimikrobiyal aktivitesi temel olarak aynı olmakla birlikte belli patojenlere özel bazı farklılıklar vardır (2). Örneğin riketsiyoz, klamidyal hastalıklar, seyahat diyaresi, erken dönem Lyme hastalığı, klorokine dirençli sıtmada doksisiklin tetrasikline tercih edilir (2). Çeşitli aerop ve fakültatif anaerop mikroorganizmalar tetrasiklinlerin etki spektrumuna girmekle birlikte, bu bakterilerin enfeksiyonlarında kullanılmak üzere daha etkili antibiyotikler bulunmaktadır (7). Gonokok ve meningokoklar oldukça duyarlıdır (8). Ancak penisilin dirençli

gonokoklar ve pnömokoklar genellikle tetrasikline de dirençlidir (8). *Klebsiella, Pseudomonas* ve *Proteus* suşları tetrasiklin dirençlidir (5). Ancak *Pseudomonas pseudomallei* genellikle tetrasikline duyarlıdır (7). İdrarda ulaştığı konsantrasyonla, toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarını inhibe ederek komplike olmayan akut üriner sistem enfeksiyonlarında yeri olabilir (8). Brucella cinsi bakterilerin tetrasiklin duyarlılığı yüksektir (7). Vibriolar genellikle duyarlıdır ve bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, tetrasiklin önemli bir seçenektir (8). Bazı protozoalara (Plasmodium türleri ve *Entamoeba histolytica*) sınırlı da olsa etkinliği vardır (8).

2.1.4. Direnç Mekanizması

Tetrasiklin direnç genlerinin kodladığı proteinler, iki temel mekanizma ile dirence yol açar (7). Bunlar antibiyotiğin bakteri hücresinden enerji bağımlı olarak uzaklaştırılması (efluks pompa) ve ribozomal korunmadır (7). Tetrasiklinlere direnç primer olarak azalmış inflüks veya artmış eflüks ile hücre içindeki antibiyotiğin miktarının azaltılması ile gelişir (2). Direnç genleri plazmid veya transpozon gibi diğer transfer edilebilen elementler ile oluşur (2). Direnç genlerinin bir ribozom koruyucu tipini taşıyan bakteriler bir sitoplazmik protein üretirler (2). Bu proteinler ribozomlar ile ilişki kurar ve ribozomların ilacın intrasellüler yüksek seviyelerde olmasına rağmen protein sentezini yapmasını sağlar (2). Bazen her iki mekanizma birlikte çalışır (5). Bu sınıftan bir antibiyotiğe direnç gelişir gelişmez tipik olarak tüm tetrasiklinlere direnç gelişir (2). Ancak bakterilerin türleri arasında dirençte farklılıklar vardır (2). *E. coli* Tet B determinatı ve *S. aureus* Tet K determinantı efluks pompa ile dirence neden olan determinantlar olarak gösterilebilir (7). Tetrasiklinlerin ribozomlara bağlanamaması nedeniyle meydana gelen dirence örnek olarak da Neisseria türlerindeki Tet M determinantı verilebilir (7). Salmonella, Shigella, *E. coli* suşlarında plasmidle aktarılan tetrasiklin direncine sık rastlanır (5). Tet B efluks pompası, *A. baumannii* suşlarının tetrasikline karşı direnç sağlamada önemli bir rol oynamıştır (44). Protozoalarda bugüne dek tetrasiklin direnci saptanmamıştır (8). Bunun muhtemel nedeni tetrasiklinin antiprotozoal bir ajan olarak kullanımının sınırlı olmasıdır (8). Benzer şekilde, zorunlu intrasellüler patojenler olan klamidya ve riketsiyanın da insanlarda direçli suşu saptanmamıştır (8). Hastane kökenli bakteriler genellikle tetrasiklin direnç

genlerinden en az bir tanesini taşırlar (8). Bu suşlara yeni geliştirilen tetrasiklin deriveleri etkilidir (8).

2.1.5. Farmakolojik Özellikler

Tetrasiklinler farmakolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Tetrasiklinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması (2).

Kısa etki süreli ($t_{½}$: 6-8 saat)
Tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin
Orta etki süreli ($t_{½}$: ~12 saat)
Demoklosiklin, metosiklin
Uzun etki süreli ($t_{½}$: ≥16 saat)
Doksisiklin, minosiklin, tigesiklin

Tetrasiklinlerin oral biyoyararlanımı ilaca bağlı olarak değişir (2). Biyoyararlanımı en yüksek olanlar doksisiklin ve minosiklindir (2). Tetrasiklinler esas olarak jejenumun yukarı kısmından absorbe edilirler (7). Gastrointestinal sistemden kısmen absorbe olmaları ve karaciğerden itrah edilmeleri nedeniyle tetrasiklinler kolon mikrobiyotasında bozukluğa yol açarlar (7). Plazma proteinlerine değişik oranlarda (%35-93) bağlanırlar (7). Lipofilik özellik gösteren tetrasiklin analogları, hidrofilik olanlardan daha aktiftirler (8). Bu açıdan minosiklin ve doksisiklin en aktif olanlarıdır (8). Tetrasiklinler, safrada plazmadakinin 5-20 katı, maksiller sinüs mukozasında ve sinovya sıvısında plazmadakine eşit konsantrasyonlarda bulunurlar (7). Akciğerler, karaciğer, böbrekler, beyin, balgam ve mukozal sıvı dahil olmak üzere bir çok doku ve sıvıda düşük konsantrasyonlarda bulunurlar (8). Ancak minosiklin ve doksisiklin gibi tetrasiklinler, lipofilik olmaları nedeniyle dokulara ve vücut salgılarına iyi penetre olurlar (7). Tetrasiklinler beyin omurilik sıvısına (BOS) plazmadakinin %10 veya daha azı konsantrasyonda geçerler; bu nedenle BOS konsantrasyonları menenjit tedavisi için yetersizdir (7).

Yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanım % 50 azalır (8). Değerliği yüksek katyonlarla (kalsiyum, demir, çinko, alüminyum, magnezyum vb.) birlikte alındıklarında bu katyonlar şelat oluşturarak tetrasiklinlerin absorbsiyonunu bozar (8).

Bu nedenle tetrasiklinler multivalan katyonlardan zengin besinlerden ve antiasitlerden iki saat önce veya sonra alınmalıdır (2).

Eliminasyon yolları tetrasiklinlerde farklılık gösterir (2). Tetrasiklin için primer eliminasyon yolu glomerüler filtrasyondur (2). Doksisiklin ise primer olarak intestinal sistem ile elimine edilir ve % 90'ı feçes ile atılır (2). Minosiklin karaciğerde metabolize edilir (2). Tetrasiklinler hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon ile minimal uzaklaştırılır (2). Bu nedenle bu uygulamalar sırasında doz ayarlamasına gerek yoktur (2).

2.1.6. İlaç Etkileşimleri

Bakteriyostatik bir ajan olan tetrasiklin bakterisidal bir ilaç ile kombine kullanıldığında birbirlerinin etkilerini nötralize ederler (1). Penisilinlerle birlikte parenteral uygulandıklarında, penisilinlerin bakterisidal etkisini azaltabilirler (5). Karbamazepin, fenitoin ve barbitüratlar doksisiklinin karaciğerde yıkımını hızlandırır ve yarılanma ömrünü yaklaşık %50 kısaltır (5). Bir anestezik olan metoksifluran ve potent diüretikler, tetrasiklinlerin nefrotoksik etkisini artırır (5). Tetrasiklinler, oral antikoagülanların etkisini potansiyalize eder (5).

2.1.7. Klinik Kullanımı

Riketsiya, spiroket ya da basillerin oluşturduğu enfeksiyonlarla, solunum sistemi enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarda alternatif tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (8). Tetrasiklinlerin ilk seçilecek olduğu durumlar; Bruselloz (streptomisin veya rifampisin ile birlikte), Kolera, Klamidyal enfeksiyonlar (psittakoz, trahom, pelvik inflamatuvar hastalık, non gonokoksik üretrit), Leptospiroz, Granüloma inguinale, *Borrelia recurrentis* ve Riketsiya enfeksiyonlarıdır (7). Bunların dışında tetrasiklinler akne, Lyme hastalığı, mikoplasma pnömonisi ve tularemi gibi enfeksiyonların tedavisinde alternatif ilaç olarak seçilebilirler (8). Tetrasiklinler veba tedavisinde streptomisin ile, *P. pseudomallei*'nin neden olduğu melioidoziste, kloramfenikol ile kombine edilerek kullanılır (7). Sifiliz tedavisinde, hastanın penisilin alerjisi varsa tetrasiklinler alternatif ilaç olabilirler (7). Duyarlı gonokok enfeksiyonu, aktinomikoz, şarbon, Vincent anjini tedavisinde tetrasiklinler yine penisiline alternatif olabilir (7).

Stafilokok, streptokok ve enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde, yüksek oranda direnç nedeniyle tetrasiklinlerin yeri yoktur (7). *Entamoeba histolytica,* tetrasiklinlere duyarlı olmakla birlikte amebiyaziste tek ilaç olarak değil, antiprotozoal ilaçlarla kombine edilerek kullanılır (7). *Plasmodium falciparum* sıtmasında tetrasiklin, kinin sülfatla kombine edilerek kullanılabilir (7). Viral ve fungal enfeksiyonların tedavisinde primer rolleri olmamakla beraber amfoterisin-B'nin minosiklinle kombine edilmesi durumunda Aspergillus'lara etkinliğinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8).

Antiinflamatuvar özellikleri, immünsüpresif etkileri, lipaz ve kollajenaz inhibitör etkileri nedeniyle enfeksiyon dışı endikasyonlarda da kullanılmaktadır (2). Tetrasiklin ve analogları hem kollajenöz hem de jelatinözleri baskılayabilir (42). Ayrıca matriks metalloproteinazlarını ve anjiogenezi de baskılar (42). Antiapoptotik özellikleri olup Kaspaz-1'i baskılayarak nöronal hücre hasarını engeller (42). Gingival fibroblast hücre tutunmasını arttırmakta ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (42). Tüm bu nedenlerle akne, rosacea ve periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (42).

Kısa etkili bileşikler olan oksitetrasiklin ve tetrasiklinin sekiz yaşın üzerindeki çocuklarda günlük uygulama dozu 25-50 mg/kg'dır (7). Uzun etkili bileşiklerden doksisiklin ve minosiklin sekiz yaşından büyük ve 45 kg'ın altındaki çocuklara 2,2 mg/kg'lık doz ilk gün 12 saat arayla sonraki günlerde günde tek doz verilir (7). Tetrasiklinlerin intramüsküler yolla uygulamaları çok ağrılı olduğundan, bu yolla kullanımı önerilmemektedir (5).

Böbrek yetmezliği olanlarda yalnızca doksisiklin için doz ayarlamasına gerek yoktur (7). Karaciğer hastalığı olanlarda tetrasiklinler, hepatotoksik yan etkileri nedeniyle kullanılmamalıdırlar (7). Tetrasiklinler plasentaya geçer ve anne dolaşımındaki seviyesinin umblikal kord plazmasında %20, amniyotik sıvıda %60'ı kadar bulunur (2). Gebelikte tetrasiklin kullanımı ile bu durum fetal kemik ve dişlerde birikime dolayısıyla renk değişikliğine yol açar (2). Tetrasiklinler fetal toksititesi nedeni ile gebelerde, diş ve kemiklerde depolanması nedeniyle 8 yaş altında olan çocuklarda kullanılamaz (2). Laktasyon döneminde de yan etkileri nedeniyle kullanılmamalıdırlar (8). Anne sütüne yüksek konsantrasyonda geçerler ancak

bebekteki konsantrasyon muhtemelen anne sütündeki kalsiyum nedeniyle düşüktür (4).

2.1.8. İstenmeyen Etkiler

Enfeksiyon tedavisinde temel amaç konakta mümkün olan en az hasarı yapan bir kimyasal madde ile mikroorganizma üzerine yeterli etki oluşturmaktır ki bu kavram selektivite olarak tanımlanır (42). Bu bağlamda tetrasiklinlerin selektivitesi düşüktür (42). Ancak tetrasiklinlerin selektivitesinin düşük olması ciddi yan etkilerinden dolayı değil, tetrasiklinlerin antiiflamatuvar, proteoliz, anjiogenez, apoptozis ve kemik metabolizmasındaki etkileri gibi antibiyotik dışı özelliklerinden kaynaklıdır (42). Bu nedenle tetrasiklinler erişkin hastalarda genel olarak güvenli ilaçlardır (2). En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sisteme ait yan etkiler olup bunlar doza bağımlıdır (2).

Gastrointestinal Yan Etkiler

Tetrasiklin grubu ilaç kullananlarda bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı ve ishal sık görülen yan etkilerdendir (8). Mikrobiyota bozukluğuna bağlı ishalin yanı sıra, *Clostridium difficile* ilişkili psödomembranöz kolit de görülebilir (8). Tetrasiklinlerle birkaç günlük tedaviden sonra bağırsakta *Candida* suşları hakim duruma geçer (7). Oral veya vajinal kandida enfeksiyonu, tedavi gerektirecek kadar şiddetli olabilir (7). Minosiklin ve doksisiklin gibi tetrasiklinler bağırsaktan tama yakın absorbe edildiğinden, bağırsak mikrobiyotasını diğer tetrasiklinler kadar bozmazlar (7).

Diş ve Kemikler Üzerine Yan Etkiler

Tetrasiklinler yeni oluşan diş ve kemiklerdeki kalsiyuma kolayca bağlanır ve birikirler (8). Bu nedenle tetrasiklinler sekiz yaşın altındaki çocuklarda gelişmekte olan kemik ve kalıcı dişlerde renk değişimi, dişlerde floresans, mine ve dentin tabakalarında displazi, deformite, kemiklerde deformite, gelişme bozukluğu ve büyümede inhibisyona yol açabilir (8). Tetrasiklinlerin kalıcı dişler üzerindeki renklenme etkisi, antibiyotiğin total uygulama dozu ile ilişkilidir (7). Mutlaka kullanılması gereken durumlarda doksisiklin seçilmelidir (8).

Hepatotoksik Yan Etki

Hepatotoksisite nadirdir ama karaciğer nekrozuna yol açıp fatal olarak sonuçlanabilir (8). En sık tetrasiklin ve minosiklin kullanımında görülür (8). Önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde ve gebe kadınlarda yüksek doz tetrasiklin verilmesi ile karaciğerde yağlı dejenerasyon meydana gelebilir (7). Böbrek yetmezliği olanlarda, tetrasiklinlerin vücutta birikmesi de hepatotoksik etkiyi artırır (7).

Nefrotoksik Yan Etki

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilere yüksek dozda veya uzun süreli tetrasiklin verilmesi ile asidoz, azotemi, hiperfosfatemi ve elektrolit dengesi bozukluğu meydana gelebilir (7). Tetrasiklinler protein sentezini inhibe etmeleri nedeniyle azotemiyi arttırarak renal yetmezliği şiddetlendirebilirler (8). Bu yan etkilere doksisiklin alanlarda daha az rastlanır (7).

Hipersensitiviteye Bağlı Yan Etkiler

Hipersensitivite reaksiyonları seyrek de olsa oluşabilir (2). Hasta herhangi bir tetrasikline karşı allerjik ise tümüne allerjik olduğu düşünülmelidir (2). Tetrasiklinler; ürtiker, anjiyonörotik ödem, eksfoliyatif dermatit gibi yan etkilere nadiren neden olabilirler (7). Özellikle demeklosiklin ve doksisiklin ile fotosensitivite gelişmesi sonucu, cilt renginde koyulaşma, dermatit ve onikoliz meydana gelebilir (8). Minosiklin kullanımına bağlı olarak perikardiyal efüzyon ve sistemik lupus eritematozus benzeri sendrom gelişimine dair yayınlar vardır (2).

Santral Sinir Sistemi Yan Etkileri

Minosiklin, lipidde çözünür bir tetrasiklin olduğundan, santral sinir sistemine penetre olarak yan etki meydana getirebilir (7). Minosiklin kullananlarda en sık görülen yan etki, vestibuler toksisiteye bağlı olarak gelişen vertigodur (7). Bu ilacı kullananlarda, baş dönmesi, bulantı, denge bozukluğu, kulak çınlaması gibi yakınmalara sık rastlanır (8).

Hematolojik Yan Etkiler

Hematolojik yan etkiler sık değildir (8). Tetrasiklinlerin bağırsak mikrobiyotasını bozması sonucu, bağırsakta K vitamini sentezi azalır ve kanama eğilimi meydana gelebilir (7). Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni ve

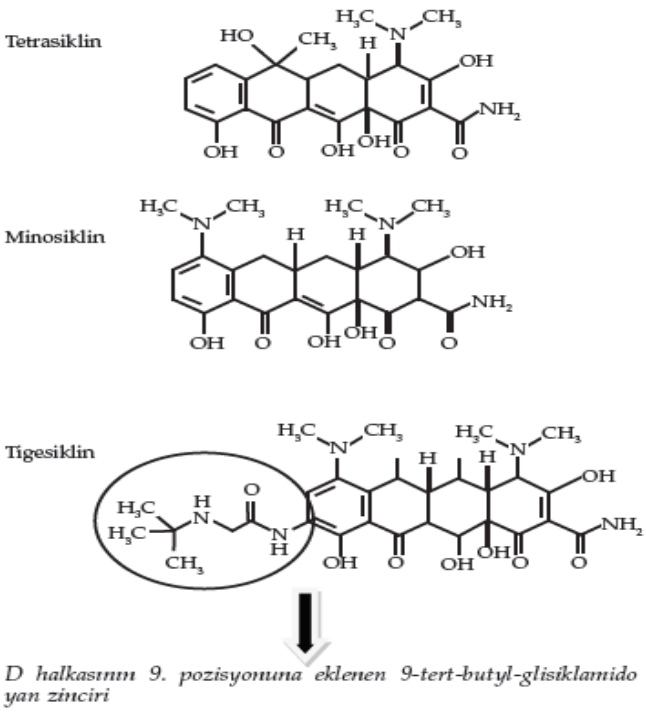
eozinofili görülebilir (8). Tetrasiklinlerin intravenöz yoldan uygulaması ile tromboflebit gelişebilir (5).

2.2. Tigesiklin

Tigesiklin, tetrasiklinlerin subgrubu olan glisilsiklinlerin kullanıma sunulan ilk üyesidir (4). Tigesiklin, minosiklinin semisentetik bir derivesi olup tetrasiklinlerin temel çekirdeğindeki 9 pozisyonunda yapılan *N-alkyl-glycylamido* modifikasyonu, bu yeni moleküle, önemli bakteriyel tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık ve çok geniş bir antibakteriyel spektrum sağlamaktadır (1, 3).

2.2.1. Kimyasal Yapı

Tigesiklin yapıca tetrasiklinlere benzer şekilde merkezde dört halkalı bir karbosiklik çatı bulundurur (1, 45). Tigesiklin tetrasiklin derivesi olan minosiklinin D-9 pozisyonunda modifiye glisilamido grubu taşır (1, 45). Minosiklinin 9-t-butilglikamido derivesidir (45). Karbosiklik çatısının D-9 pozisyondaki değişiklik ile elde edilen bu yapı, doğal ya da semisentetik tetrasiklinlerden hiçbirinde bulunmamaktadır (1). Kimyasal yapı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Tigesiklinin moleküler yapısı (2).

2.2.2. Etki Mekanizması

Bir glisilsiklin antibiyotik olan tigesiklin, bakterilerde ribozomların 30S alt ünitesine geri dönüşümlü olarak bağlanarak aminoaçil tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girmesini bloke eder ve protein translasyonunu inhibe ederek uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller (5, 45). Protein sentezini bu şekilde inhibe ederek bakteri üremesini bloke eder. (4, 5).

Tigesiklinin in vitro aktivitesi beta-laktamaz üretiminden, hedef bölgedeki değişikliklerden veya hedef enzimlerden etkilenmez (6). Bu nedenle tigesiklinin, geniş bir bakteriyel patojen spektrumuna karşı in vitro ve in vivo etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (6). Tigesiklin genellikle bakteriyostatik olarak değerlendirilmektedir; ancak ilaç, minimum inhibitör konsantrasyonundan (MİK$_{90}$) dört kat daha yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal aktiviteye sahiptir (46). Enterokoklar, stafilokoklar, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı bakteriyostatik etki gösterir (1). Tigesiklin ayrıca, *S. pneumoniae, H. influenzae* ve *L. pneumophila* gibi yaygın solunum yolu patojenlerine karşı bakterisidal etki göstermiştir (43). *S. pneumoniae*'ye karşı hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterdiği bildirilmiştir (45). *Neisseria gonorrhoea'*ya karşı tigesiklin ile kısmi bakterisidal etki gözlemlenmiştir (6).

Glisilsiklinler zamana bağımlı öldüren antibiyotiklerdir (9). Tigesiklin farklı mikroorganizmalara farklı postantibiyotik etki gösterir (9). Postantibiyotik etki gram negatif bakteriler için genellikle 2-5 saatttir (1). İn-vitro çalışmalarda 3 mg/kg tigesiklin dozundan sonra *S. pneumoniae* için 8,8 saat, *S. aureus* için 4,1 saat, *E. coli* için 4.9 saat süren post-antibiyotik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (2).

2.2.3. Antimikrobiyal Etkinlik

Tigesiklin'in etkinliği 1997 yılından beri yapılan çok sayıdaki çalışmada araştırılmıştır (4). Tetrasiklinlerden daha geniş etki spektrumuna sahip bu antibiyotiğin, çoğul ilaç direnci olan birçok bakteriye etkili olduğu gözlenmiştir (4, 45). Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplar dahil olmak üzere geniş bir etki alanına sahiptir (1).

İn vivo çalışmalarda; intraabdominal enfeksiyon etkeni olarak, vankomisin duyarlı *E. faecalis*, metisilin duyarlı *S. aureus, S. anginosus, Citrobacter freundii*,

Enterobacter cloacae, E. coli, Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae, Clostridium perfringens türlerine etkili bulunmuştur (7).

Tigesiklin Enterobacteriaceae ve Acinetobacter türlerinde tetrasiklin direncinden sorumlu Tet A-E ve stafilokoklardaki dirençten sorumlu olan Tet K efluks pompalarından etkilenmediği için Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) ve Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi eski tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalar da dahil olmak üzere çeşitli klinik izolatlara, güçlü in vitro etkinlik gösterir (5).

Acinetobacter türleri çoğul ilaç direnci olan bir diğer grup patojendir ve OXA karbapenemaz veya metallo-beta-laktamaz enzim üretimi sonucu karbapenemlere dirençli suşların sıklığı artmaktadır (45). Tigesiklin karbapenemaz üreten Acinetobacter suşlarına karşı etkili bulunmuştur (45). Tigesiklin, nonfermentatif bakterilerden imipeneme dirençli olan suşlar dâhil Acinetobacter türlerine en aktif ilaçtır ancak tedavi sırasında direnç gelişimi izlenmelidir (2).

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) sentezleyen *E. coli* izolatlarında tigesiklin aktivitesinin imipenem-silastatine benzer olduğu gösterilmiştir (9). Tigesiklin dirençli gram negatiflerden *Stenotrophomonas maltophilia*'ya etkin iken nonfermentatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili değildir ($MİK_{90}$ >16 mg/L) (3).

Tigesiklinin Fusobacterium türleri, Prevotella türleri, Peptostreptococcus türleri ve özellikle *Clostridium difficile* dışında, başta *Bacteroides fragilis* olmak üzere *B. thetaiotaomicron, B. vulgatus* ve *B. uniformis* gibi Bacteroides türlerine karşı çok iyi bir anaerop etkinliği vardır (6, 9). Anaeroplara karşı tetrasiklinlerden daha etkilidir (8). Morgenella, Proteus ve Providencia için etkinliği düşüktür (47). Tigesiklinin antimikrobiyal etkinliği Tablo 2.2'de ele alınmıştır (3).

Tablo 2.2. Tigesiklinin etki spektrumu.

Duyarlı	
Gram pozitif aeroplar	
Enterococcus avium	
Enterococcus casseliflavus	
*Enterococcus faecalis (*vankomisine dirençli suşlar dahil)	
*Enterococcus faecium (*vankomisine duyarlı ve dirençli suşlar dahil)	
Enterococcus gallinarium	
Listeria monocytogenes	
*Staphylococcus aureus (*metisiline duyarlı ve dirençli suşlar dahil, SCC*mec* tip IV element ve *pvl* gen dahil toplumda edinilmiş MRSA ile ilişkili moleküler ve virulans markerları içeren izolatlar dahil)	
*Staphylococcus epidermidis (*metisiline duyarlı ve dirençli suşlar dahil)	
Staphylococcus haemolyticus	
Streptococcus agalactiae	
Streptococcus anginosus (S. anginosus, S. intermedius ve S. constellatus dahil)	
Streptococcus pyogenes	
Streptococcus pneumoniae (penisiline duyarlı izolatlar)	
Viridans grup *streptococci*	
Gram negatif aeroplar	
Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complex	*Salmonella enterica ser. typhi*
Aeromonas hydrophila	*Salmonella enterica ser. typhimurium*
Acinetobacter baumannii	*Shigella flexneri*
Citrobacter freundii	*Stenotrophomonas maltophilia*
Citrobacter koseri	*Serratia marcescens*
Enterobacter aerogenes	*Shigella sonnei*
Enterobacter cloacae	*Shigella boydii*
*Escherichia coli (*ESBL üreten suşlar dahil)	*Shigella dysenteriae*
Haemophilus influenzae	
Haemophilus parainfluenzae	
Klebsiella oxytoca	
*Klebsiella pneumoniae (*ESBL üreten suşlar dahil)	
*Klebsiella pneumoniae (*AmpC üreten suşlar dahil)	
Legionella pneumophila	
Moraxella catarrhalis	
Neisseria gonorrhoeae	
Neisseria meningitidis	
Pasteurella multocida	
Salmonella enterica ser. enteritidis	
Salmonella enterica ser. Paratyphi	

Tablo 2.2. ‘‘Devam’’ Tigesiklinin etki spektrumu.

Anaerop bakteriler	**Atipik Bakteriler**
Bacteroides fragilis	*Chlamydia pneumoniae*
Bacteroides distasonis	*Mycobacterium abscessus*
Bacteroides ovatus	*Mycobacterium chelonae*
Bacteroides thetaiotaomicron	*Mycobacterium fortuitum*
Bacteroides uniformis	*Mycoplasma pneumoniae*
Bacteroides vulgatus	
Clostridium difficile	
Clostridium perfringens	
Peptostreptococcus spp.	
Porphyromonas spp.	
Prevotella spp.	
Kazanılmış direnç olabilir	**İntrinsik dirençli**
Acinetobacter baumannii	*Pseudomonas aeruginosa*
Burkholderia cepacia	
Morganella morganii	
Providencia spp.	
Proteus spp.	
Stenotrophomonas maltophilia	

2.2.4. Direnç Mekanizması

İn vitro çalışmalarda tigesiklin ile sık kullanılan diğer antibiyotikler arasında hiçbir çapraz direnç gelişimi olmamıştır. Birçok bakteri türünde, gerek ribozomal korunma, gerekse efluks pompaları gibi mekanizmalar yoluyla tetrasiklinlere karşı direnç oldukça sık görülür (6). Yapısal olarak tetrasiklinlere benzerlik göstermesine karşın tigesiklin, tetrasiklinlerden daha stabildir (2). Tigesikline direnç potansiyeli düşüktür (1). Tigesiklin tetrasiklinlere karşı bakterilerin geliştirdikleri iki önemli direnç mekanizması olan ribozomal korunma ve efluksa karşı gelme özelliğine sahiptir (43, 45). Bunlardan ilkinde tetrasikline özgül pompa mekanizması için tigesiklin, tetrasiklinin dört halkalı karboksilik iskeletindeki D halkasına, büyük modifiye glisilamid parçasının eklenmesi nedeni ile zayıf substrat özelliği göstermektedir (2). İkinci direnç mekanizması olan ve bakteri ribozomlarında tetrasiklin bağlanmasını engelleyen Tet M proteininin neden olduğu değişiklikten tigesiklin etkilenmemekte ve ribozomlara bağlanabilmeyi, ribozomal korunma mekanizmalarının varlığında bile

sürdürmektedir (2, 45). Tigesiklinin bu özelliği, D-9 pozisyonundaki modifikasyonun sağladığı üç boyutlu engelleme ile ribozomal mutasyona affinitenin düzelmesine bağlanmaktadır (2). Tigesiklinin bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için tigesiklin Tet (M) proteininden etkilenmez (2, 9). Ayrıca, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara en az beş kat daha güçlü bağlanması da tetrasiklin direncinde rol oynayan ribozomal korunma mekanizmasının aşılmasında önemli rol oynamaktadır (2, 6).

Bununla birlikte, tigesiklinle ilişkili en sık görülen direnç mekanizması, akış pompalarıyla ilişkili gibi gözükmektedir (11). Çoklu ilaç dirençli efluks pompalarının gelişmesi dirençten sorumlu tutulmaktadır (9). Mobil Tet genlerini alan bakteri efluks pompa proteinlerini sentezler (örneğin Tet A-E, Tet G-L) veya ribozomları koruyan proteinleri kodlar (örneğin Tet M, Tet O) (1). Çoğul ilaç direncinden sorumlu AcrAB efluks pompasının aşırı üretimi tigesiklin duyarlılığındaki azalmaya yol açan temel faktördür (48-50). Faz III çalışmalarında beş dirençli suş tanımlanmıştır: iki *K. pneumoniae, E. cloacae, Morganella morganii* ve *A. baumannii* (9). Bu dirençlerden kromozom-aracılı efluks pompasının up-regülasyonu sorumlu gibi görünmektedir (9). *Acinetobacter baumannii*'de tigesiklin MİK değerlerinde hızla gelişen artış ve direnç rapor edilmiştir (1). Mekanizması tam belli olmamakla birlikte *A. baumannii* iki efluks pompasına sahip olabilir (1).

2.2.5. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikler

Yaş ve cinsiyet tigesiklinin farmakokinetik özelliklerini etkilememektedir (3). Sağlıklı yaşlı ve genç bireyler arasında farmakokinetik özellikler açısından önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir (1). Erkek ve kadınlar arasında tigesiklinin klirensi açısından bir farklılık görülmemiştir (51). Çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar kısıtlı olduğu için 18 yaşın altındaki hastalarda tigesiklinin farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir (51).

Emilimi

Klasik tetrasiklinlerden farklı olarak tigesiklin, kötü oral biyoyararlanımı nedeniyle sadece intravenöz olarak uygulanır, dolayısıyla biyoyararlanımı %100'dür (6).

Dağılımı

Tetrasiklinlere göre tigesiklin yüksek oranda proteinlere bağlanır ve büyük dağılım hacmi vardır (3). Klinik çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarda tigesiklinin in vitro plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama %71-89 arasındadır (7). Maksimum serum konsantrasyonuna bir saatte ulaşır (2). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar tigesiklinin pek çok doku ve vücut sıvısına (akciğerler, cilt, periton sıvısı, safra kesesi, kolon, kalp, karaciğer, meninksler ve kemik gibi) dağılabileceğini göstermiştir (6). Safra kesesi, akciğer ve kolondaki konsantrasyonu serumdan yüksektir (3). Serum konsatrasyonunun safra kesesinde yaklaşık 38 katına, kolonda 2.3 katına, alveolar hücrelerde 79 katına, akciğerlerde 8.6 katına ulaşır (7). Kemik ve sinovyal sıvıda ise daha düşük konsantrasyondadır (3). Tigesiklinin tek doz veya çoklu dozlar halinde verildiğinde en fazla tutulum olan bölgelerin ise kemik, kemik iliği, tükürük bezleri, tiroid bezi, dalak ve böbrekler olduğu görülmüştür (2). Tigesiklinin dağılım oranları Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Tigesiklininin doku ve serum dağılımı (2).

Doku/sıvı	Serum konsantrasyonuna oranı
Safra kesesi	38 kat
Kolon	2,3 kat
Deri vezikül sıvısı	Serumdan %26 daha düşük
Alveolar hücre	79 kat
Epitelyal "lining" sıvısı	Serumdan %32 daha fazla
Akciğer	8,6 kat
Sinovyal sıvı	0,58 kat
Kemik	0,35 kat

Metabolizma

Tigesiklin vücutta yoğun şekilde biyotransformasyona uğramaz (1). İnsan karaciğer mikrozomları, karaciğer kesitleri ve hepatositler üzerinde yapılan in vitro tigesiklin çalışmalarında sadece çok küçük miktarlarda metabolit oluşumu görülmüştür (43).

Eliminasyonu

Genel olarak tigesiklinin primer atılım yolu ve şekli, değişmemiş tigesiklin halinde safra yolu ve feçes ile atılımdır (3). Değişmemiş haldeki tigesiklinin glukuronidasyonu ve idrarla atılımı sekonder yollardır (43). Alınan total dozun %59'u safra ve dışkı yoluyla, %32'si renal yolla atılır (7). Terminal yarı ömrü (t1/2) 36.9 saat ve toplam sistemik klirensi 0.2-0.3 L/saat/kg'dır (6).

2.2.6. İlaç Etkileşimleri

Tigesiklinin sitokrom P450 enzim sistemleriyle etkileşimi yoktur ve bu enzimleri indüklemez (3, 43). İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan in vitro çalışmalarda, sitokrom P450 izoformlarından 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aracılığıyla gerçekleşen metabolizmaların tigesiklin ile inhibe edilmediği gösterilmiştir (3, 43). Bu nedenle tigesiklinin, bu enzimlerle metabolize olan diğer ilaçların metabolizmalarını değiştirmesi beklenmez (3). Ayrıca, tigesiklin yoğun bir biyotransformasyona uğramadığı için, bu izoformları inhibe eden ya da uyaran ilaçların tigesiklinin klirensini etkilemeleri de beklenmemektedir (45). Amfoterisin-B, diazepam, esomeprazol, omeprazol, klorpromazin, metilprednizolon ve vorikonazol ile birlikte kullanılmamalıdır (2). Digoksin veya varfarin ile birlikte uygulandığında önemli bir etkileşim gözlenmez (43).

2.2.7. Klinik Kullanımı

Tigesiklin, ampirik monoterapi olarak komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında endikedir (3). Komplike intraabdominal enfeksiyonlarda monoterapi olarak kullanılabilir (3). FDA tarafından 18 yaşın üstündeki kişilerde komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere Haziran 2005'te onay almıştır (7). Tigesiklinin yetişkinlerde komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonlarının tedavisindeki etkinliği iki randomize, çift-kör, aktif kontrollü, çok uluslu ve çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir (7). Çalışmada komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu (KCYDE) olan hastalar randomize edilmiş; yara enfeksiyonları ve selülit (cerrahi girişim/drenaj gerektiren veya altta yatan komplike hastalığı olan), major apseler, enfekte ülserler ve yanık gibi komplike derin yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar

alınmış (7). Bir gruba tigesiklin verilirken diğer gruba vankomisin ve aztreonam 14 gün süreyle uygulanmış (7). Tigesiklin grubunda hastaların %79.7'sinde tedavi başarısı elde edilirken vankomisin ve aztreonam grubunda bu oran %81.9 olarak bulunmuş (7). MRSA eradikasyonu konusunda da tigesiklin vankomisin ve aztreonam kadar etkili bulunmuştur (sırasıyla %78 ve %76) (45). Bu çalışmalarda tigesikline direnç gelişimine rastlanmamıştır (45). Tigesiklin, diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda ertapenem ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada eşdeğerlik kriterini karşılamadığı için diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde endike değildir (7).

Tigesiklinin komplike intraabdominal enfeksiyonlarda (İAE) etkinliğini değerlendiren Faz III çalışmalarda, hastalara tigesiklin veya imipenem-silastatin uygulanmış (7). Bu çalışmalara apandisit, kolesistit, divertikülit, gastrik/duodenal perforasyon, intraabdominal apse, bağırsak perforasyonu ve peritonit tanılı hastalar dahil edilmiştir (7). Tigesiklin grubunda tedavi başarısı %86.7, imipenem-silastatin grubunda %87.1 olarak bulunmuş (7). En sık izole edilmiş patojen olan *E. coli* için eradikasyon oranları tigesiklin grubunda % 86, imipenem-silastatin grubunda % 87 olmuştur (45). Anaeroblar için de eradikasyon oranları aeroblara benzerlik göstermiştir (45). *B. fragilis* ve *C. perfringens* için tigesiklin ile eradikasyon %78 ve %95 olarak bulunmuştur (45). Her iki klinik çalışmada da tigesiklin alan hastalarda daha çok bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem yan etkileri görülmüştür (1).

Geniş etki spektrumu ve iyi akciğer penetrasyonu hastaneye yatırılan toplum kökenli pnömonili (TKP) hastalarda etkili bir antibiyotik olabileceğini düşündürmüş ve bu nedenle TKP tedavisinde etkinliği değerlendirilmiştir (6). TKP'deki etkinliğini değerlendiren Faz III çalışmalarda tigesiklin, levofloksasin ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır (6). Kür olan hastaların oranı tigesiklin için %89.7, levofloksasin için %86.3 olarak saptanmıştır (6).

Toplum kökenli alt solunum yolu enfeksiyonları ve nozokomiyal pnömoniye (ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil) yol açan etkenlere etkilidir (2). Tigesiklin bu patojenlerin %96'sını (*P. aeruginosa* hariç) inhibe etmiştir (2). Gram-negatif enterik bakterilerin de toplum kökenli pnömoni etyolojisinde yer alabileceği düşünüldüğünde ve bu tür bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerin etkinliklerinin olmadığı göz önüne alındığında tigesiklin önemli bir alternatif olarak devreye girmektedir (6). Tigesiklin bir beta-laktam antibiyotik

olmadığından beta-laktamazlardan etkilenmez ve beta-laktam antibiyotiklerle arasında çapraz direnç görülmez (6).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), bakteriyemi ve bakteriyemi ile birlikte pnömonisi olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada tigesiklin tek başına veya kombinasyon tedavisi içinde kullanılmış ve bu hastaların çoğunda etkili bulunmuştur (2).

Tigesiklin duyarlı patojenler ile gelişen toplum kökenli pnömonilerin tedavisi için 2009 yılında onay almıştır (8). Bakteriyeminin eşlik ettiği vakalar dahil *Streptococcus pneumoniae* (penisiline duyarlı izolatlar), *Haemophilus influenzae* (beta laktamaz negatif izolatlar) ve *Legionella pneumophila*'nın neden olduğu toplum kökenli bakteriyel pnömonide kullanılmaktadır (6). Ancak alt solunum yolu enfeksiyonlarında (ASYE) TKP'de onayı olsa da HKP'de henüz onayı yoktur (51).

Tigesiklin ciddi sepsis ve septik şokta kullanıldığında daha düşük mortaliteye yol açmıştır (1). MRSA, Enterobacteriaceae türleri, ESBL üreten gram negatifler, çoğul ilaç direnci olan Acinetobacter türleri ve dirençli gram pozitif kokların etken olduğu polimikrobik enfeksiyonlarda tercih edilebilecek bir antibiyotik olduğu düşünülmektedir (4). Pseudomonas enfeksiyonlarında ise etkili değildir (4).

Safra, BOS ve akciğerde dağılımı oldukça iyidir (2). Deneysel çalışmalar ile penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* menenjitli tavşanlarda BOS'da tigesiklinin yeterli bakterisidal aktivite gösterdiği saptanmıştır (2). Ancak antibiyotik dirençli Acinetobacter menenjitlerinde farmakodinamik özelliklerinden dolayı tigesiklin kullanımı önerilmez (2).

İdrarla atılımı az olduğu için idrar konsantrasyonu düşüktür; bu nedenle üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (9). Ancak tekrarlayan ürosepsislerde enfeksiyonu eradike ettiği gösterilmiştir (1).

Yüksek antimikrobiyal direncin olduğu bölgelerde metronidazol, imipenem, amoksisilin-klavulanat veya piperasilin-tazobaktama tigesiklin alternatif olarak kullanılabilir (45).

Komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde önerilen tedavi süresi 5-14 gün'dür (51). Toplum kökenli bakteriyel pnömoni için önerilen tedavi süresi 7-14 gündür (51). Tedavinin süresi,

enfeksiyonun şiddeti ve bulunduğu vücut bölgesi ile hastanın klinik ve bakteriyolojik seyrine göre belirlenmelidir (51).

Pozoloji ve Uygulama Şekli

Tigesiklinin önerilen uygulama dozu; 100 mg'lık yükleme dozunu takiben 12 saat arayla 50 mg intravenöz verilmesidir (4). Tigesiklinin oral formu bulunmamaktadır (4). Liyofilize doz şeklinde 50 mg'lık şişelerde bulunur (2). Serum fizyolojik veya %5 dektroz solüsyonu ile karıştırılıp 100 ml serum fizyolojik veya ringer laktat solüsyonu içinde 30-60 dakikada verilir (2). Karıştırılmış solüsyon oda ısısında 24 saat ve 2-8°C'de 45 saat saklanabilir (2). Günlük 300 mg dozun üzerinde yan etkilerinden dolayı kullanılamaz (45).

2.2.8. İstenmeyen Etkiler

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzerler ve benzer yan etkilere sahip olabilirler (8). Tüm klinik çalışmalarda tigesiklin kullanımı sırasında rapor edilen en önemli yan etkiler bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sisteme ilişkin yan etkilerdir (43). Bulantı ve kusma vakalarının çoğu hafif-orta derecededir ve tedavinin erken döneminde (1-2. günler) ortaya çıkmaktadır (47). Bu etkilerin mekanizması çok net bilinmemekle beraber standart antiemetik tedavilerle kolaylıkla kontrol altına alınabileceği bildirilmektedir (43). Tigesiklin ayrıca baş ağrısı, baş dönmesi, flebit, tromboflebit, diyare, karın ağrısı, anoreksi, dispepsi, iştahsızlık, kaşıntı, döküntü, fotosensivite psödotümör serebri, psödomembranöz kolit ve anormal doku iyileşmesine neden olabilir (3).

Tigesiklin tedavisi ile ilişkili olarak ciddi boyutlara varabilen akut pankreatit görülmüştür (52, 53). Rapor edilen olguların çoğunda, en az bir haftalık tedaviden sonra gelişmiştir. Tigesiklin diş gelişimi sırasında kullanıldığında dişlerde kalıcı renk değişikliğine neden olabilir (43). Enamel hipoplazisi, kemik gelişim bozuklukları yapabilir (45). Tigesiklin tedavisi alan hastalarda önemli karaciğer yetmezliği ve fonksiyon bozukluğu olan izole olgular bildirilmiştir (54). Sarılık ve karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik) yapabilir (54).

Sıçan ve köpeklerde insandaki günlük dozların sırasıyla 8.1 ve 9.8 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları ile yapılan çalışmalarda, kemik iliğinde hiposellülerite ile birlikte eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında azalma

gözlemlenmiştir (51). Bu değişimlerin iki hafta doz uygulaması sonrasında geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (51).

Yükselmiş kan üre azotu (BUN), asidoz ve hiperfosfatemi gibi antianabolik etkiler, aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanında uzama, protrombin zamanında (PTZ) uzama, internasyonal normalize oranda (INR) artma, trombositopeni, bilirubinemi, hipoglisemi, hipoproteinemi, serum aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, serum alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, hiperbilirubinemi, serumda amilaz yükselmesi yapabilir (43).

2.2.9. Özel Popülasyonlarda Kullanımı

Tüm tetrasiklinlerde olduğu gibi gebelik kategorisi D olduğundan gebelerde kullanılmamalıdır (43). Hayvan deneylerinin sonuçları, tigesiklinin gebelikte uygulanması durumunda fetüse zararlı olabileceğini göstermektedir (45). Tigesiklin gebelikte, yalnızca potansiyel yararın fetüse gelebilecek potansiyel zarardan fazla olması halinde kullanılmalıdır (51). Tigesiklin, doğum öncesi ve sırasında kullanılmak üzere araştırılmamıştır (51). Hayvan deneylerinde tigesiklinin plasentadan geçtiği ve fetal dokularda tespit edildiği kanıtlanmıştır (47). Tigesiklin uygulaması ile sıçan ve tavşanlarda kemik oluşumunda gecikme ile birlikte fetal vücut ağırlığında azalma ve fetal kayıplar bildirilmiştir (45). Sıçan ve tavşanlarda tigesiklinin teratojenik etkisine rastlanmamıştır (51).

Hayvan deneylerinde tigesiklin uygulanması ile laktasyon dönemindeki sıçanlarda tigesiklinin süte geçtiği saptanmıştır (47). Tigesiklinin sınırlı oral biyoyararlanımından dolayı, süt emmekte olan yavrularda anne sütü kaynaklı sistemik tigesiklin geçişi çok az veya hiç görülmemektedir (51). Ancak laktasyonda kullanımı hakkındaki bilgiler yetersizdir (1).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tigesiklinin tek doz farmakokinetiğinin değişmediği gözlemlenmiştir (45). Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez (1). Tigesiklinin hemodiyaliz ile anlamlı miktarda atılımı mümkün değildir (6).

Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda tigesiklinin tek-doz farmakokinetiğinin değişmediği gözlemlenmiştir (47). Buna karşılık orta düzeyde karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh B), tigesiklinin yarı ömrü %23 uzamış ve

sistemik klirensi de %25 azalmıştır (43). Ayrıca, ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh C), tigesiklinin yarı ömrü %43 uzamış, klirensi ise %55 azalmıştır (43). Bu nedenle hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez (Child Pugh A ve Child Pugh B) (1). Şiddetli hepatik yetersizlikte doz azaltılmalıdır (8). İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh C) ise 100 mg'lık başlangıç dozundan sonra her 12 saatte bir 25 mg'a düşürülmelidir (6). İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar, dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve tedavi yanıtı monitörize edilmelidir (1). Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (47).

2.3. Tigesiklinin Çocuklarda Kullanımı

Çocuklarda farmakokinetik özellikleri, güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir (9). Genel olarak tetrasiklinlere yapısal benzerlik gösterdiğinden; büyüme çağındaki çocuklarda, kemiklerde birikme ve buna bağlı kemik gelişim bozukluklarına ve dişlerde kalıcı renk değişimlerine neden olabileceğinden yeterli sayıda çalışma olmadığı için 18 yaş altı kullanımı önerilmemektedir (6, 9). Bununla birlikte çoğul ilaç direnci olan patojenlere bağlı enfeksiyonların sıklığı son yıllarda artmakta ve dünya çapında büyük bir tehdit oluşturmaktadır (17-19). Çocuk hastalarda sepsis birincil mortalite nedenidir ve tedavisi, çoğul ilaç direnci olan patojenlerin sayısının artmasından kaynaklanan zorluklarla karşı karşıyadır (9). Diğer yandan çocuklarda antibiyotik seçimi sınırlı olup kinolonlar gibi birçok geniş spektrumlu antibiyotik, çocuklarda belirgin kıkırdak toksisiteleri nedeniyle kontrendikedir (9).

Etiket-dışı ilaç kullanımı (ilacın prospektüsünde belirtilmeyen şekilde endikasyon dışı, yaş dışı, doz dışı, süre dışı, formülasyon dışı kullanımı), kanıtlar ile ilacın prospektüsü arasındaki farklar ve klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle pediatrik alanda yaygındır (9). Pediatrik hastalardaki ilaç toksisitesinin uygun preklinik değerlendirmesi etik sorunlardan dolayı engellenmektedir (10). Bu nedenle yaygın kullanılan birçok ilaç spesifik pediatrik endikasyona sahip değildir; furosemid, dopamin, birçok antihipertansif ajan ve morfin gibi analjezikler bunlardan bazılarıdır (10). Kinolonlar gibi bazı diğer ajanlar, çocuklard kullanıldığında spesifik toksisiteler nedeniyle kontrendikedir, ancak seçilen koşullarda yaygın olarak kullanılırlar (55). İlaçların kısıtlı kullanımı, pediatrik acil, yoğun bakım ve hematoloji gibi hayati tehlike

altındaki durumların tedavi edildiği birçok alanda tedavi seçeneklerini sınırlar (10). Genellikle etiket-dışı ilaç kullanımı, alternatiflerin eksik olduğu veya tatmin edici görünmediği durumlarda kullanılır ve risk-fayda dengesi bu gibi durumlarda olumlu olabilmektedir (11). Yani ilacın olası yan etkilerinin riski, mevcut hastalıktan dolayı gelişebilecek komplikasyon veya mortalite riskinden daha düşüktür (10). Bu nedenle alternatif tedaviler olmadığında şiddetli enfeksiyonları tedavi etmek için çocuklarda kurtarma tedavisi olarak yeni ilaçların kullanılması gerekebilir (11). Yayınlanan raporlar kabul edilebilir emniyete sahip ajanların benimsenmesini desteklemektedir (16).

Çoğul ilaç direnci ve/veya yaygın ilaç direnci olan mikroorganizmalar için kullanılabilecek ilaçların sayısı giderek azalmaktadır (11). Tigesiklin *P. aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* hariç, geniş bir antibakteriyel etki spektrumuna sahip olduğu için ÇİD olan patojenlerin etken olduğu şiddetli enfeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek olsa da 18 yaşından küçük hastalarda güvenilirlik veya etkinliliğinin klinik kanıtları eksiktir (11). Bununla birlikte, diğer etkili antimikrobiyal ajanların azlığı nedeniyle, tigesiklin ÇİD/YİD olan mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlara sahip çocuk hastalarda son çare olarak yararlı bir alternatif haline gelmiştir (11). Ancak randomize klinik çalışmaların meta-analizine dayanan FDA uyarılarına göre, tigesiklin alternatif antimikrobiyal ajanların hiç olmadığı veya çok az olduğu durumlar için ayrılmalıdır (56). Bununla birlikte, European Medicines Agency (EMA) İnsan Kullanımı Tıbbi Ürünleri Komitesi, tigesiklinin olası faydasının risklerinden ağır basmaya devam ettiği sonucuna vararak 8 yaşın üstündeki çocuklarda kullanımını onaylamıştır. Çocuklar için FDA, EMA ile uyumlu olarak 8 yaşından büyük çocuklarda geçerli olan aynı uyarı ile alternatif tedavi uygun olmadıkça tigesiklin önerilmeyeceğini belirtmektedir (56).

Bazı çalışmalar ve vaka raporları, tigesiklinin, FDA resmi etiketinde bulunmasa da pediatrik hastalarda, bilinen veya şüpheli ÇİD olan organizmalarla yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda, seçeneklerin sınırlı olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda kurtarıcı tedavi olarak önemli bir seçenek olabileceğini göstermiştir (9, 12-38). Bu konuda literatürdeki tüm çalışmalar Tablo 2.4'de özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Pediatrik hasta grubunda tigesiklin tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar, olgu serileri ve olgu sunumları.

Sayı	Yazar	Ülke	Yayın yılı	Hasta sayısı	Çalışma tipi	Enfeksiyon türü
1.	Ye ve ark.	Çin	2018	110	Retrospektif data analizi	Sepsis, ASYE, KCYDE, İAE (9)
2.	Song ve ark.	Çin	2018	22	Retrospektif data analizi	Sepsis, ASYE, KCYDE, İAE (17)
3.	Kara ve ark.	Türkiye	2018	24	Retrospektif data analizi	Sepsis, ASYE, KCYDE (15)
4.	Losifidis ve ark.	Yunanistan	2017	13	Retrospektif data analizi	Sepsis, ASYE, KCYDE (13)
5.	Zhu ve ark.	Çin	2016	24	Retrospektif data analizi	Sepsis, ASYE, KCYDE, İAE (38)
6.	Hurtado ve ark.	Kolombiya	2012	9	Retrospektif data analizi	Sepsis, ASYE, İAE (25)
7.	Purdy ve ark.	A.B.D.	2012	58	Prospektif FK çalışma	ASYE, KCYDE, İAE (57)
8.	Pratheep ve ark.	Hindistan	2019	1	Vaka raporu	Acinetobacter Ventriküliti (58)
9.	Polat ve ark.	Türkiye	2018	2	Vaka raporu	Acinetobacter VP şant menenjiti (34)
10.	Myojin ve ark.	Japonya	2018	1	Vaka raporu	*M. abscessus* Kronik otitis media (19)
11.	Peng ve ark.	Çin	2018	1	Vaka raporu	*K. pneumoniae* sepsisi (18)
12.	Zeng ve ark.	Çin	2017	1	Vaka raporu	Acinetobacter sepsisi (23)
13.	Emiroğlu ve ark.	Türkiye	2017	1	Vaka raporu	*K. pneumoniae* VP şant menenjiti (28)
14.	Trabelsi ve ark.	Tunus	2016	1	Vaka raporu	*E. faecium* sepsisi (27)
15	Lin ve ark.	Tayvan	2016	1	Vaka raporu	V.vulnificus Nekrotizan fasiiti (26)

Tablo 2.4. ‘‘Devam’’ Pediatrik hasta grubunda tigesiklin tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar, olgu serileri ve olgu sunumları.

Sayı	Yazar	Ülke	Yayın yılı	Hasta sayısı	Çalışma tipi	Enfeksiyon türü
16.	Foresti ve ark.	İtalya	2015	2	Vaka raporu	Kateter ilişkili *K. pneumoniae* sepsisi (36)
17.	Tuğcu ve ark.	Türkiye	2015	1	Vaka raporu	Achromobacter sepsisi (29)
19.	Natrajsetty ve ark.	Hindistan	2015	1	Vaka raporu	MRSA perkarditi (31)
20.	Iwanaga ve ark.	A.B.D.	2014	1	Vaka raporu	*M. abscessus* pnömonisi (32)
21.	Green ve ark.	A.B.D.	2013	1	Vaka raporu	*E. coli* İYE (24)
22.	Du ve ark.	Çin	2013	1	Vaka raporu	*E. coli* İAE (59)
23.	Maximova ve ark.	İtalya	2013	2	Vaka raporu	*E. faecium* sepsisi, Bilier trakt enfeksiyonu (55)
24.	Özdemir ve ark.	Türkiye	2012	1	Vaka raporu	*E. coli* sepsisi (37)
25.	De Luca ve ark.	İtalya	2011	1	Vaka raporu	Acinetobacter menenjiti (33)
26.	Prot-labarthe ve ark.	Fransa	2010	1	Vaka raporu	*E. cloacae* sepsisi (60)
27.	Jaspan ve ark.	A.B.D.	2010	1	Vaka raporu	*E. faecium* menenjiti (35)
28.	Dinleyici ve ark.	Türkiye	2010	1	Vaka raporu	*C. jeikeium* sepsisi (14)

ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu, FK: Farmakokinetik, İAE: İntraabdominal Enfeksiyon, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, KCYDE: Komplike Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu, MRSA: Metisilin Dirençli *S. aureus*, V-P Şant: Ventriküloperitoneal Şant, VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada tigesiklinin etkinlik, güvenilirlik, çocuklardaki yan etkileri, pozolojisi ve çocuklarda güvenli olarak kullanılabileceği yaş grubunu tanımlamaya yardım edecek anlamlı verilerin sağlanabilmesi amacı ile tigesiklin kullanılan çocuk hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 01.01.2010 ile 31.10.2018 tarihleri arasında tigesiklin tedavisi uygulanan çocuk hastalar dahil edildi. Tigesiklin kullanan hastalar eczane veri tabanı kullanılarak belirlendi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi.

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.11.2018 tarih ve 27 sayılı karar ile onay alındı.

3.2. Demografik Veriler

Çalışmaya 1 ay-18 yaş arasında her iki cinsiyetten tigesiklin tedavisi alan çocuk hastalar dahil edildi. Yenidoğan dönemindeki (0-1 ay) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Tıbbi Veriler

Hastaların altta yatan primer hastalıkları, hastaneye yatış nedenleri, yatış süreleri ve bu süre sonunda prognoz (taburculuk, eksitus) kaydedildi. Primer hastalıkları; nörolojik, metabolik, nöromüsküler, nefrolojik, romatolojik ve cerrahi hastalıklar, malignite, sendromlar ve diğer hastalıklar olarak gruplandırıldı. Dosyalar taranırken hastaların yatışında tigesiklin tedavisinin uygulandığı enfeksiyon türleri (sepsis, hastane kaynaklı pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, odaksız ateş, intraabdominal enfeksiyon) belirlenerek gruplandırıldı.

Enfeksiyon gelişimi için predispozan faktörler; nazogastrik (NG) sonda, total parenteral nutrisyon (TPN), invaziv işlemler (kateterizasyon, entübasyon, sonda…), deri bütünlüğünün bozulması, immünsüpresyon, mekanik ventilasyon şeklinde gruplandırılarak hastaların tigesiklin uygulanmadan önce hastalarda mevcut predispozan faktörler kaydedildi.

Tüm hastalarda dosyalardan, tigesiklin tedavisinin dozu ve süresi kaydedildi. Dozlar günlük 2x1 mg/kg/doz, 2x1.2 mg/kg/doz ve 2x50 mg'lık doz modelleri olarak üç gruba ayrıldı. 2x50 mg'lık dozun verildiği minimum yaş ve ağırlık kaydedildi. Literatür taranarak benzer çalışmalar dikkate alındığında tigesiklin tedavisine alınan klinik ve laboratuvar yanıtın sağlıklı değerlendirilebilmesi için çalışmaya en az iki gün (en az dört doz) tigesiklin alan çocuk hastalar dahil edildi (9, 13, 15, 17, 38).

Hastaların tigesiklin tedavisinden önce aldığı antimikrobiyal tedavi süresi ve kaç farklı antimikrobiyal ajan aldığı kaydedildi.

3.4. Tanımlar

Tigesiklin kullanma amacı; hedefe yönelik, ampirik ya da kurtarma tedavisi olarak sınıflandırıldı. Kurtarma tedavisi için şiddetli sepsis olguları, çoklu organ yetmezliği ve mortalitesi hızlı seyredeceği öngörülen klinik durumlarda başlanan tedaviler kaydedildi. Mikroorganizma kültür sonucuna göre tigesiklin başlanan hastalar için steril örneklerdeki üremeler dikkate alındı. Steril örneklerdeki üremeler (kan, BOS, idrar, vb. gibi) ayrı ayrı gruplandırılarak kaydedildi. Alt solunum yolu kolonizasyonu dışlamak için korumalı numune fırçaları ile alınan örneklerde 1000 CFU/mL, bronkoalveolar lavajda (BAL) 10.000 CFU/mL, trakeal aspirat kültürü (TAK) üremelerinde 1.000.000 CFU/mL ve üzeri olan üremeler enfeksiyon için anlamlı kabul edildi. Komplike deri enfeksiyonu olan hastalardaki yara kültürü üremeleri dışlandı.

Tedavi şekli monoterapi ya da kombine tedavi olarak gruplandırıldı. İntravenöz tigesiklin verilme süreci, aynı hastada kesintisiz tigesiklin verilme süresi olarak tanımlandı.

Kültür üremelerinde saptanan bakteriler için çoğul ilaç direnci, üç ya da daha fazla antimikrobiyal kategoride en az bir antibiyotik grubuna direnç için kullanılırken, yaygın ilaç direnci, iki ya da daha az antibiyotik grubu hariç tümünde en az bir ajana direnç şeklinde tanımlanmıştır (61).

Tigesiklinin kullanma endikasyonlarına bakılmaksızın tüm mikroorganizma kültür üremeleri kaydedildi. Üreyen mikroorganizmaların öncelikle ÇİD olup olmadığı belirlenerek, diğer tedavi seçenekleri uygulanmasına rağmen enfeksiyon bulguları devam eden olgularda ampirik olarak tigesiklin başlanan hastalarda

tigesiklinin etki spektrumunda olmayan mikroorganizmalar dışlandı. Patojenik izolatlar belirlendikten sonra, in vitro antimikrobiyal duyarlılıklar; 2016 yılından sonra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre Disk Difüzyon yöntemi ve E Test yöntemleri ile, 2012-2016 yılları arası Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre belirlendi. 2012 yılından önce hastanemizde tigesiklin duyarlılık testleri mevcut olmadığı için bu tarihten önce değerlendirme yapılamadı. Tüm mikroorganizmaların tigesiklin duyarlılıkları ve MİK değerleri kaydedildi. 2016 yılından önce ve sonra farklı duyarlılık testleri çalışıldığı için tüm MİK değerleri tek tek kaydedildi. Bunların sonucunda tigesiklin duyarlılığı yıllara göre gruplandırılarak sınıflandırıldı. Hastanemizin yıllara göre antimikrobiyal duyarlılık raporlarına Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı aracılığı ile erişim sağlandı.

Tigesikline direnç gelişiminin değerlendirilmesinde, mikroorganizmanın tigesiklin tedavisi sonrası eradike olmaması ve duyarlılığındaki gerileme ile korele olan MİK değerindeki artış dikkate alındı.

3.5. Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi

Tigesiklin başlandıktan sonra üç gün içerisindeki klinik yanıt değerlendirildi. Klinik yanıt değerlendirilmesinde, hastanın genel durumundaki düzelme, ateşin gerilemesi, pnömoni olgularında solunum bulgularının gerilemesi değerlendirildi. Kültür sonucuna göre tigesiklin tedavisi başlanan olgularda, mikrobiyolojik eradikasyon ilacın etkinliği açısından olumlu olarak değerlendirildi. Klinik yanıt kür, remisyon ve başarısızlık olarak üç gruba ayrıldı. Tigesiklin başlanan enfeksiyona yönelik tüm klinik belirtilerin kaybolduğu, laboratuvar yanıtın tam alındığı ve hedef enfeksiyonu tedavi etmek için başka bir antibakteriyel tedaviye gerek kalmayacak şekilde iyileşme sağlanan hastalarda klinik yanıt kür olarak değerlendirildi. Kür sağlanamayan ancak hastanın araştırmacı tarafından uygun görüleceği ölçüde iyileştiği hastalardaki klinik yanıt ise remisyon olarak değerlendirildi. Klinik düzelme görülmeyen, kültür üremesi ve akut faz reaktanı (AFR) yüksekliği devam eden, ilave antibakteriyel tedavi gereksinimi olan hastalar da klinik yanıt başarısız kabul edildi.

Hastaların uzun süreli yatışları, altta yatan primer hastalıkları, tigesiklin tedavisi öncesi aldığı çoklu ve uzun süreli antimikrobik ajan kullanımı ve mevcut

sepsis tablolarının ağırlığı nedeniyle, klinik yanıt değerlendirilirken ön planda hastaların prognozu (taburculuğu ya da eksitus olması) yerine tigesiklin aldığı dönemden öncesindeki bir ay ve tedaviden sonraki bir aylık dönem değerlendirildi. Dolayısıyla hastalar klinik ve laboratuvar yanıtlarına göre tigesiklin tedavisinin başarılı ve başarısız olduğu iki gruba ayrıldı. Tedavi endikasyonu, tedavi dozu, tedavi süresi, tedavi şekli gibi veri analizleri bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.6. Laboratuvar Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda rutin laboratuvar testleri ve kültür sonuçları kaydedildi. Laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), kan gazı pH değeri, koagülasyon parametreleri (PTZ, INR, aPTT), fibrinojen, serum BUN, fosfor, glukoz, amilaz, AST, ALT, total protein, total ve direk bilirubin düzeyleri not edildi. Bu laboratuvar testlerinden -çalışılmış olanlar- tigesiklin tedavisi öncesi, tedaviyi aldığı süre boyunca ve tigesiklinin yarı ömrü nedeniyle tedavi kesildikten en az 36 saat sonrasına kadar kaydedilerek tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri not edildi.

Laboratuvar yanıt olarak akut faz reaktanlarındaki (beyaz küre, CRP, PCT) gerileme not edildi. Beyaz küredeki gerileme değerlendirilirken malignite ve immünsüpresyonu olan hastalar dışlandı. Tigesiklin tedavisi sonrası mikrobiyolojik eradikasyonlar hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilerek üreme olan her bakteri grubunun eradikasyon oranı tigesiklinin etkinliği açısından kaydedildi. Mikrobiyolojik eradikasyon, mikroorganizmanın izole edildiği bölgenin tekrarlanan kültürlerinde aynı patojenik bakterilerin negatif kültürü olarak tanımlandı.

3.7. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Retrospektif çalışmalarda, bir ilacın yan etkilerinin değerlendirilmesi net protokoller bulunmamaktadır. Bu nedenle yan etki değerlendirilirken tigesiklin tedavisi başlandıktan sonra ve tedavi kesildikten en az 48 saat sonrasına kadar (ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda tigesiklinin yarı ömrü %43 uzadığı ve klirensi %55 azaldığı için) ortaya çıkmış olan yan etki ile uyumlu olabilecek klinik bulgular not edildi. Anafilaksi, kaşıntı, döküntü, fotosensivite, anormal doku iyileşmesi, psödotümör serebri, psödomembranöz kolit, akut pankreatit, baş ağrısı, baş dönmesi,

flebit, anoreksi, iştahsızlık, dispepsi, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi bulgular not edildi. Dişlerde renk değişimi olup olmadığı hastaların aileleri telefonla aranarak öğrenildi. Eksitus olan hastalar bu değerlendirmeye alınmadı.

Laboratuvar bulgularında yan etkiler, çalışma retrospektif olduğu için tigesiklin tedavisi başlamadan hemen önce, tedavi aldığı süre boyunca ve tedavi kesildikten sonraki izleminde bakılmış olan laboratuvar testleri ile değerlendirildi. Karaciğer, böbrek ve pankreas hasarı; BUN, fosfor, kan gazı pH, AST, ALT, total protein, bilirubinler, amilaz, koagülasyon parametreleri ile değerlendirildi. Kemik iliği hiposellülaritesi hemoglobin, beyaz küre ve trombosit düzeyleri incelenerek değerlendirildi. Kemoterapi alan ve immünsüpresif ilaç kullanan hastalar bu değerlendirmeye alınmadı. Tigesiklin uygulaması öncesi ve tedavi başlandıktan sonraki 72 saat içinde laboratuar testleri bakılmayan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Hastanemizde tigesiklin serum düzeyi ölçümü yapılmadığından tigesiklin serum konsantrasyonları belirlenemedi.

Tigesiklin doz azaltımı ya da kesilmesi gereken durumlar kaydedilerek advers etkiler ile korelasyonu incelendi. Laboratuvar parametrelerinde bozulma olan hastaların aldığı dozlar ve tedavi süreleri tigesiklinin advers etkilerinde doz bağımlılığı ile ilişkisini değerlendirme açısından kaydedildi. Laboratuvar advers etkiler değerlendirilirken; tigesiklin uygulaması öncesinde karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan ve yetmezlikle ilişkili laboratuvar parametrelerinde bozulma olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Hastaların klinik ve laboratuvar advers etkilerinin sıklığı ve şiddeti ile hastaya verilecek tigesiklin tedavisinin fayda oranı göz önünde bulundurularak ilacın çocuk yaş grubunda güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi planlandı.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Software for Windows, Version 11.0) paket programı aracılığıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Chi-Square testi kullanıldı. Tedavi süreleri gibi çeşitli faktörlerin karşılaştırıldığı istatistiklerde, nonparametrik testler için Mann Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

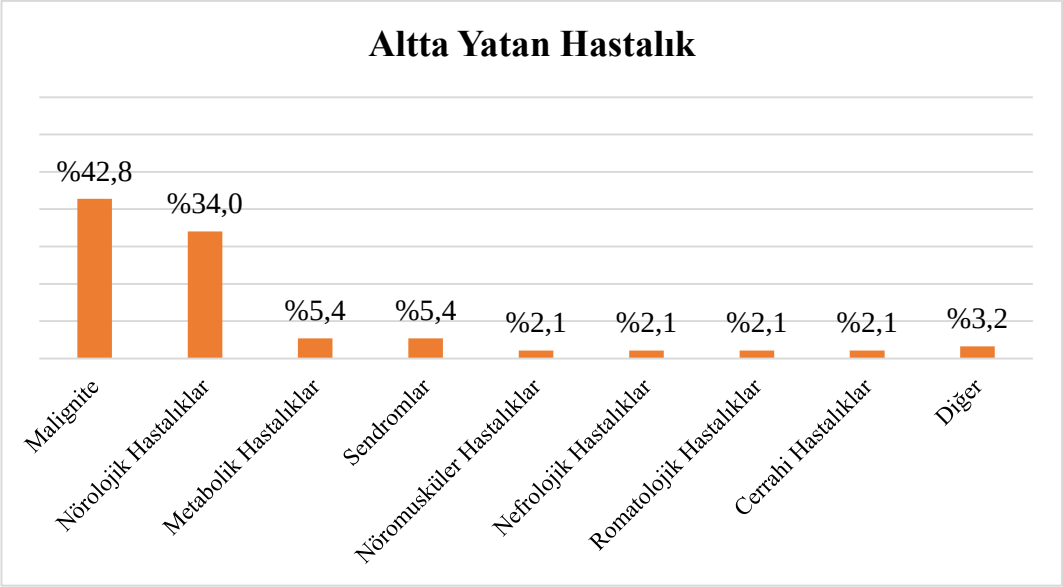
4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

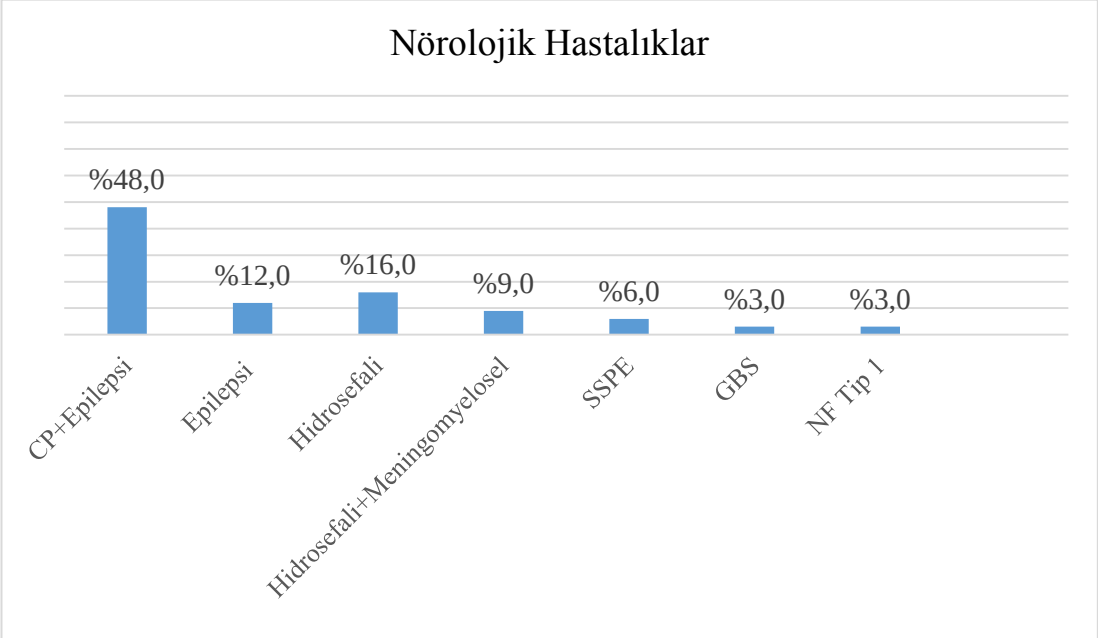
Bu çalışmaya hastane kayıtlarında tigesiklin tedavisi alan ve çalışma dahil edilme kriterlerini sağlayan, 7 ay ile 17.5 yaş arasında değişen (medyan 8 yaş) 91çocuk hasta dahil edildi. Hastaların %57.1'i kız (n=52), %42.9'u (n=39) erkekti.

4.2. Hastaların Tıbbi Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın, altta yatan primer hastalıklarının çoğunluğunu %42.8 (n=39) ile maligniteler oluşturmaktaydı. Malignite olan olguların büyük bölümünü akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastaları oluşturmakta olup, akut myeloblastik lösemi (AML), nöroblastom, beyin tümörü, Wilms tümörü ve lenfoma diğer hastalar idi. Altta yatan hastalıklar içerisinde malignitelerin ardından ikinci sırada nörolojik hastalıklar (%34, n=31) izliyordu. Bu iki hasta grubu dışında, hastaların %5.4'ünde metabolik hastalıklar (n=5), %5.4'ünde genetik sendromlar (n=5), %2.1'inde nöromüsküler hastalıklar (n=2), %2.1'inde böbrek hastalıkları (n=2), %2.1'inde romatolojik hastalıklar (n=2), %2.1'inde cerrahi hastalıklar (n=2) ve %3.3'ünde (n=3) diğer hastalıklar (bruselloz, aplastik anemi, tip 1 diyabet) mevcuttu. Çalışma grubunda bulunan hastaların altta yatan hastalıkların dağılımları Şekil 4.1' ve nörolojik hastalıkların dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



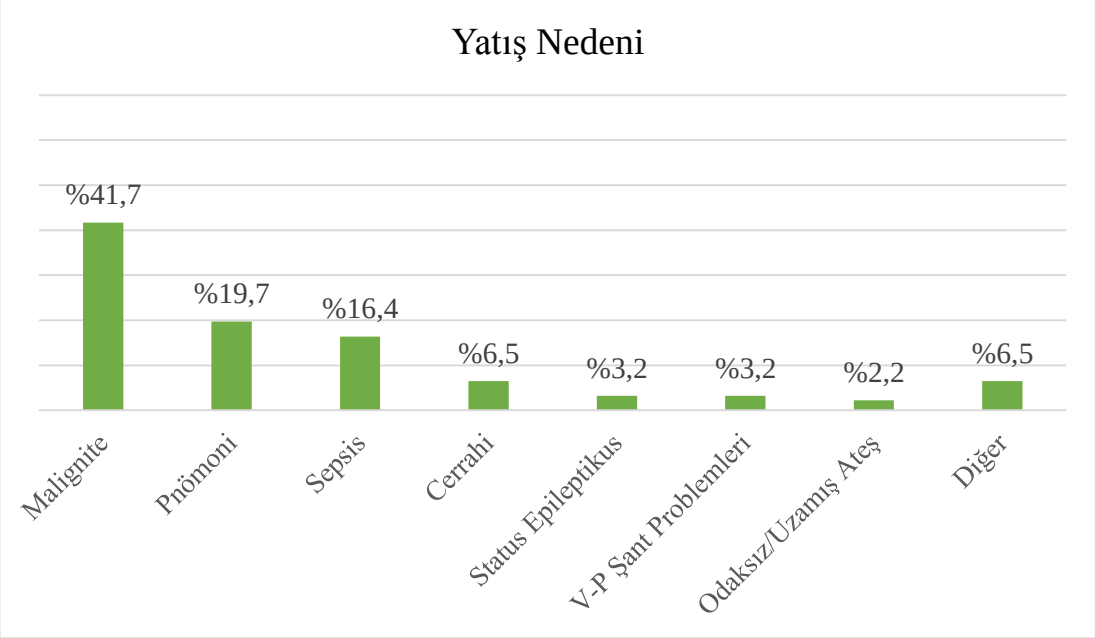
Şekil 4.1. Çalışma grubundaki hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı.



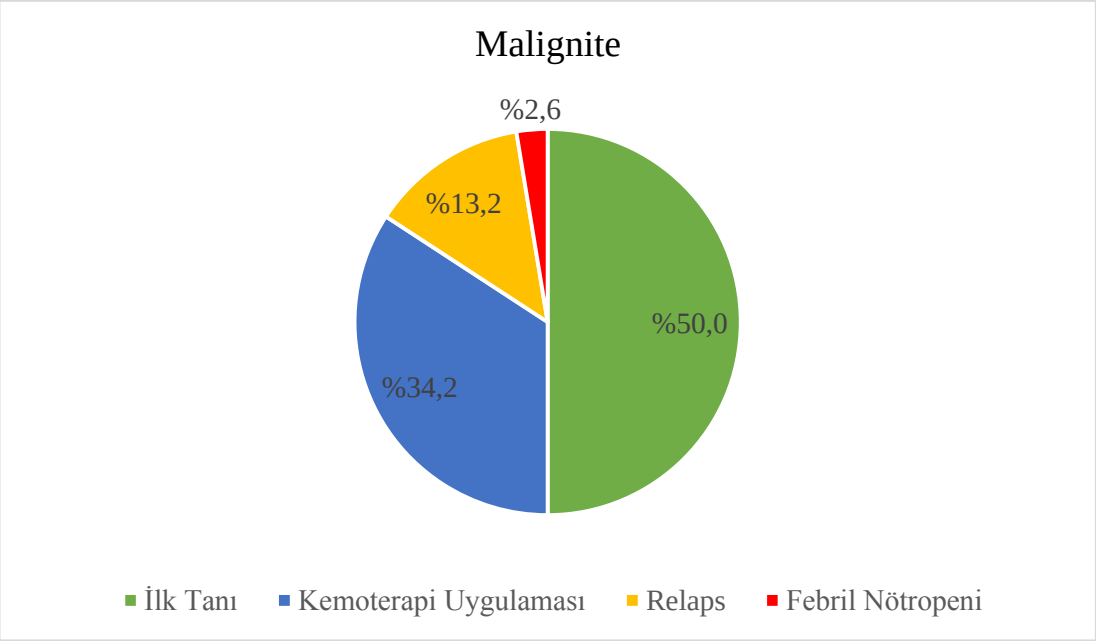
Şekil 4.2. Altta yatan nörolojik hastalığı olan hastaların tanıları.

Çalışmaya alınan hastaların hastaneye yatış nedenleri değerlendirildiğinde %41.7'sinde malignite (n=38), %19.7'sinde pnömoni (n=18), %16.4'ünde sepsis (n=15), %6.5'inde cerrahi sonrası izlem (n=6), %3.3'ünde status epileptikus (n=3), %3.3'ünde ventriküloperitoneal şant disfonksiyonu ya da enfeksiyonu (n=3), %2.2'sinde odaksız/uzamış ateş (n=2) ve %6.6'sında (n=6) diğer nedenler (tedaviye

dirençli bruselloz, gastrointestinal sistem kanaması, diyabetik ketoasidoz, Guillain Barre sendromu, hemolitik üremik sendrom, romatolojik hastalık) olduğu görüldü. Hastaneye yatış nedenleri Şekil 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.



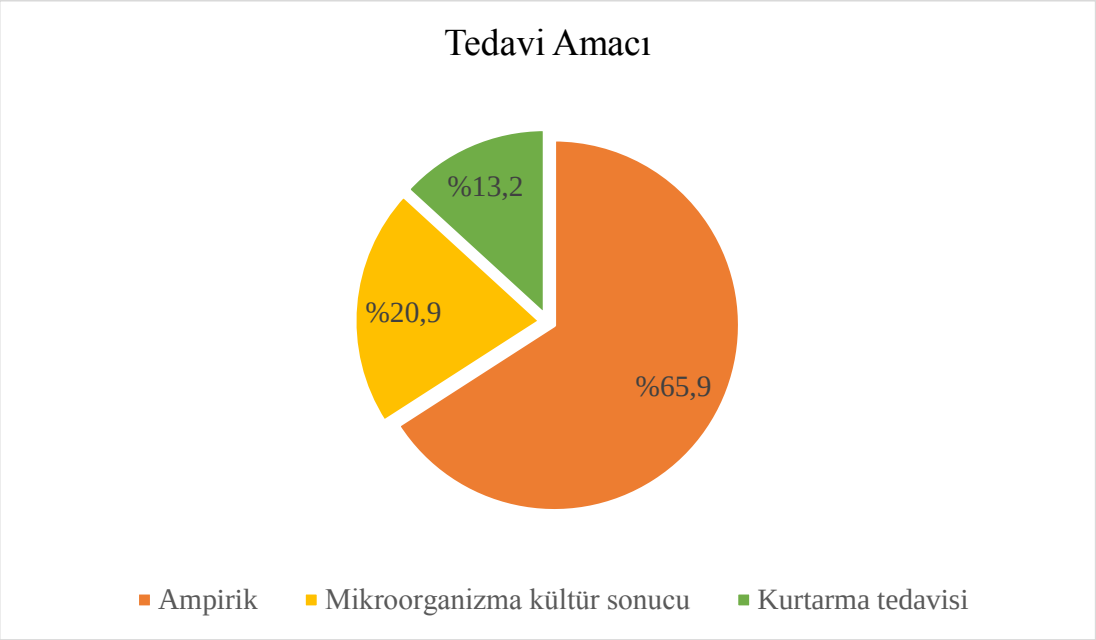
Şekil 4.3. Çalışma grubundaki hastaların hastaneye yatış nedenleri.



Şekil 4.4. Malignitesi olan hastaların hastaneye yatış nedenleri.

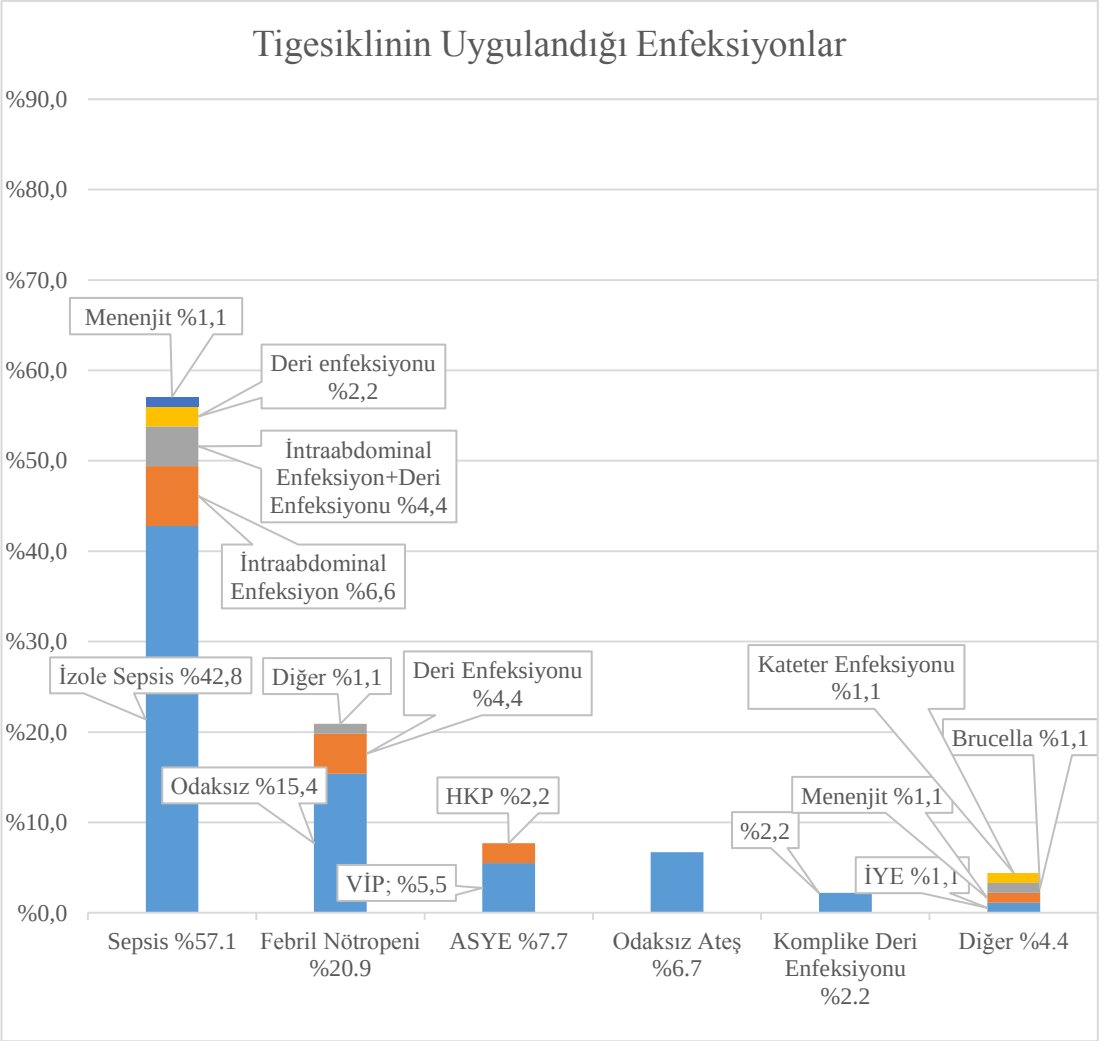
4.3. Klinik Bulgular

Çalışma grubundaki hastaların ortalama yatış süresi 61 gün (6-832 gün) olarak bulundu. Tigesiklin tedavisi hastaların %65.9'una ampirik (n=60), %13.2'sine kurtarma tedavisi olarak (n=12), %20.9'una da hedefe yönelik (n=19) başlanmıştı (Şekil 4.5). Tigesiklin kullanma endikasyonları analiz edildiğinde; %57.1 sepsis (n=52), %21 febril nötropeni (n=19), %7.7 alt solunum yolu enfeksiyonu (n=7), %6.6 odaksız ateş (n=6), %2.2 komplike deri enfeksiyonu (n=2) ve %4.4 diğer nedenler (n=4) olduğu görüldü. Tigesiklin kullanma endikasyonları Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Tigesiklin tedavisinin başlanma amacı.

Hastaların %85.5'inde bir alanda enfeksiyon, %10'unda iki enfeksiyon, %4.5'inde ise üç enfeksiyon mevcuttu. Tigesiklin tedavisi alan hastaların %96.7'sine (n=88) nozokomiyal enfeksiyon nedeniyle tedavi verildi. Hastaların %3.3'üne (n=3) ise toplum kökenli enfeksiyonlar nedeniyle verildi.

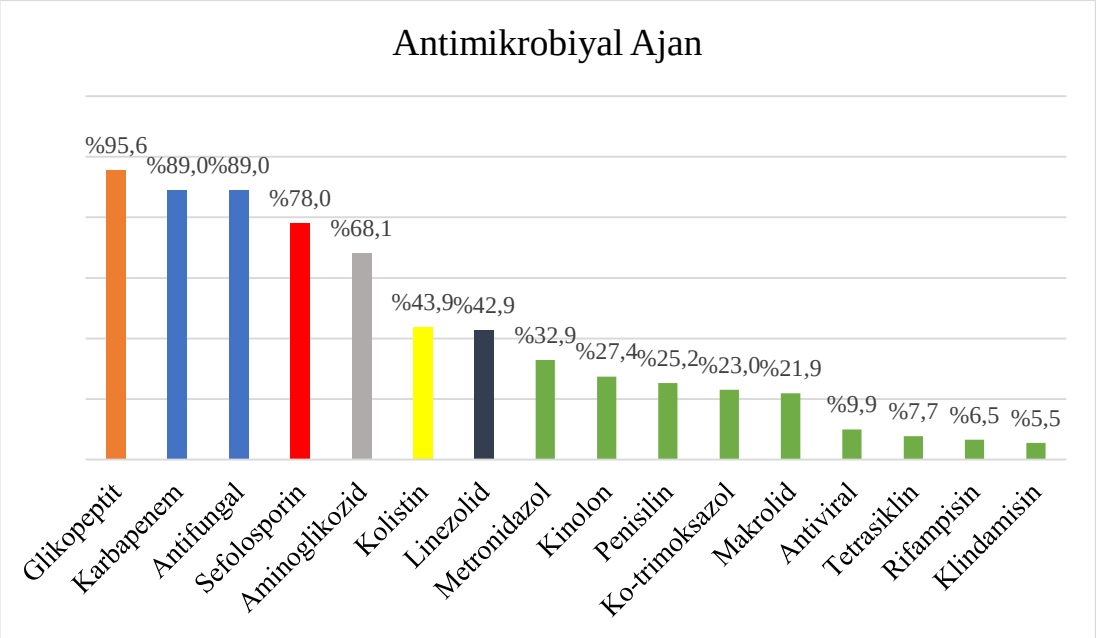


Şekil 4.6. Çalışma grubundaki hastaların tigesiklin kullanma endikasyonları.

Hastalara uygulanan tigesiklin tedavisinin günlük uygulama dozları üç gruba ayrıldı. Hastaların %73.6'sına günlük 2x1 mg/kg/doz, %22'sine 2x50 mg, %4.4'üne ise 2x1.2 mg/kg/doz tigesiklin tedavisi uygulanmıştı. Günlük 2x50 mg'lık doz uygulamasının tartısı 50 kg üzerinde veya ortalama 14.5 yaş üzerindeki çocuklarda kullanıldığı görüldü. Hastaların hiçbirine yükleme dozu uygulanmamıştı. Günlük 2x1 mg/kg/doz ile 2x1.2 mg/kg/doz uygulaması arasında klinik yanıtta anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.785). Tigesiklin tedavi süresi ortalama 12 gün olup, minimum üç gün maksimum 36 gün olarak uygulanmıştı.

Tigesiklin tedavisi alan hastaların %73.6'sına monoterapi (n=67), %26.4'üne kombinasyon tedavisi (n=24) olarak başlanmıştı. Hastaların tigesiklin tedavisinden önce aldığı antimikrobiyal tedaviler incelendiğinde; tigesiklin tedavisinden önce

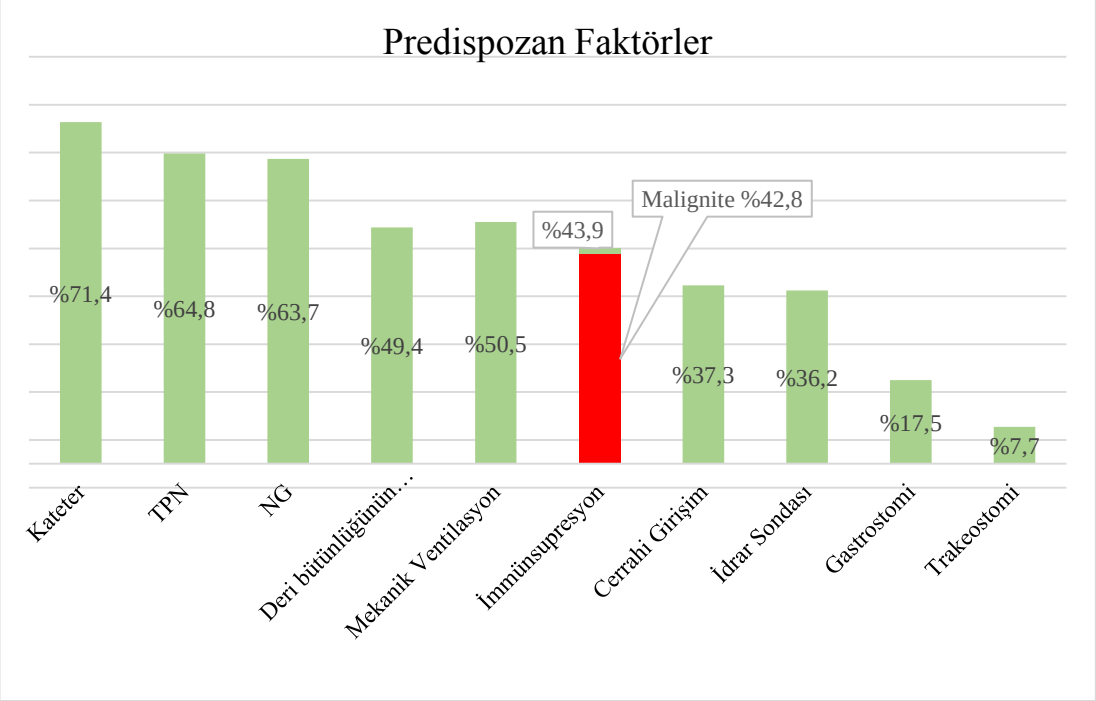
ortalama 29 gün antimikrobik tedavi aldığı (4-180 gün) ve hastalarda antifungal ve antiviral tedaviler de dahil olmak üzere ortalama sekiz farklı grup (1-16) antimikrobiyal ilaç kullanıldığı görüldü. Bunlar arasında %95.6 ile en çok glikopeptitler (n=87), %89 ile ikinci sırada karbapenemler ve antifungal ajanlar (n=81) yer alıyordu. Daha sonra sırayla; sefalosporinler %78 (n=71), aminoglikozidler %68.1 (n=62), kolistin %43.9 (n=40), linezolid %42.9 (n=39), metronidazol %32.9 (n=30), kinolonlar %27.4 (n=25), penisilinler %25.2 (n=23), ko-trimaksazol %23 (n=21), makrolidler %21.9 (n=20), antiviraller %9.9 (n=9), tetrasiklinler % 7.7 (n=7), rifampisin %6.5 (n=6) ve klindamisin %5.5 (n=5) yer alıyordu (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Hastalara tigesiklin tedavisinden önce uygulanan antimikrobiyal tedaviler.

Hastaların tigesiklin tedavisi öncesi predispozan faktörleri incelendiğinde; santral kateter (subklavyan ya da femoral) hastaların %71.4'ünde (n=65), TPN desteği %64.8'inde (n=59), NG sonda %63.7'sinde (n=58), invaziv mekanik ventilasyon %50.5'inde (n=46) mevcuttu. Deri bütünlüğünün bozulması hastaların %49.4'ünde (n=45), immünsüpresyon %43.9'unda (n=40), malignite %42.8'inde (n=39), cerrahi girişim %37.3'ünde (n=34), idrar sondası %36.2'sinde (n=33), gastrostomi %17.5'inde (n=16), trakeostomi %7.7'sinde (n=7) mevcuttu (Şekil 4.8). Çalışmaya dahil edilen hastaların yalnızca birinde predispozan faktör olmayıp hastaların

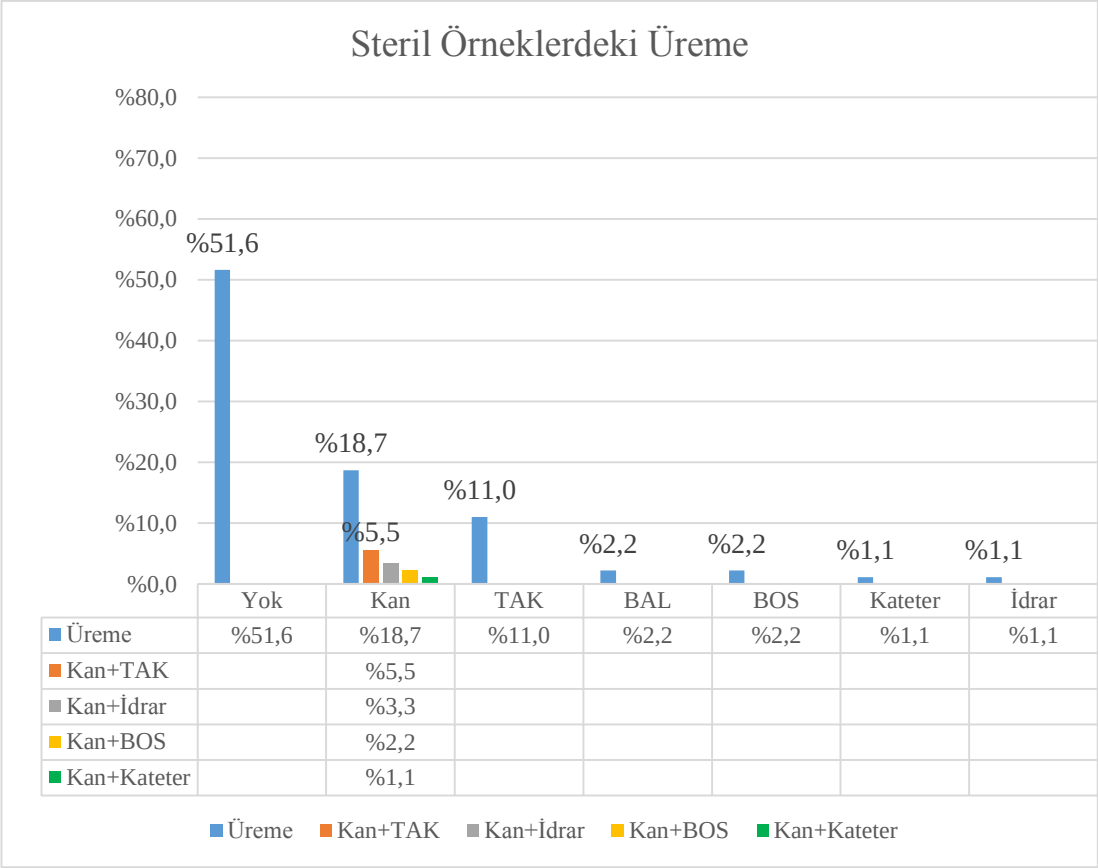
%98.9'unda en az bir predispozan faktör mevcuttu. Çalışmaya alınan 91 hastada, tigesiklin uygulaması öncesinde, karaciğer yetmezliği %1.1 (n=1), böbrek yetmezliği %14.2 (n=13) oranında mevcuttu.



Şekil 4.8. Tigesiklin uygulanan hastaların enfeksiyon öncesi predispozan faktörleri.

4.4. Steril Vücut Sıvılarında Kültür Üremeleri

Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın % 51.6'sında (n=47) steril örneklerde üreme saptanmazken, hastaların %48.3'ünde (n=44) üreme saptandı. Bu üremelerin, %38.6'sında kan (17/44), %22.7'sinde trakeal aspirat sıvısı (10/44), %11.3'ünde trakeal aspirat sıvısı ve kan (5/44), %6.8'inde idrar ve kan (3/44), %4.5'inde BAL sıvısı (2/44), % 4.5'inde BOS (2/44), % 4.5'inde BOS ve kan (2/44), %2.2'sinde santral kateter (1/44), %2.2'sinde santral kateter ve kan (1/44) kültürlerinde üreme saptandı (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Hastalardan alınan steril örneklerde saptanan üreme oranları.

Çalışma grubunda alınan hastalarda tigesiklin tedavisi, kültürde üreme saptanan 44 hastanın %43.1'ine (n=19) antibiyogram sonucuna göre, %56.9'una ise (n=25) ampirik/kurtarma tedavisi olarak başlanmıştı.

Steril vücut örneklerinden alınan kültür örneklerinde üreme saptanan 44 hastada toplam 51 bakteri izole edildi. Bu bakterilerin %84.3'ünde (n=43) ÇİD vardı. *Acinetobacter baumannii complex* bu bakterilerin % 39.2'sini (n=20) oluşturmaktaydı. *Acinetobacter baumannii complex* bakterilerin tamamında ÇİD olup, izolatların %88'i tigesikline duyarlı (MİK≤2 µg/mL), %6'sı orta duyarlı (MİK=4 µg/mL), %6'sı ise dirençli (MİK>4 µg/mL) idi. Tigesiklin *Acinetobacter sp.* üremesi olan hastaların %90'ına (n=18) monoterapi olarak başlanmıştı. Tigesiklin uygulanan ve *Acinetobacter* sp. üremesi saptanan olguların %75'inde mikrobiyolojik eradikasyon sağlandı.

İzole edilen 51 bakterinin %29.4'ü (n=15) *Enterobacter* türleri olup bunların %73.3'ü (n=11) ESBL pozitif mikroroganizmalardı. ESBL üreten *Enterobacter* suşlarında %33.4 (n=5) oranında mikrobiyolojik eradikasyon sağlandığı görüldü. İzole

edilen 51 bakterinin %15.7'si *Klebsiella pneumoniae (*n=8) olup hepsinde ÇİD vardı. *Klebsiella pneumonia*e suşlarının %12.5'i tigesikline duyarlı (MİK≤0.50 µg/mL), %75'i orta duyarlı (MİK=2 µg/mL), %12.5'i dirençli (MİK>2 µg/mL) idi. Tigesiklin tedavisi uygulanan *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan olguların %37.5'inde mikrobiyolojik eradikasyon sağlandı. Tigesiklin *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan hastaların %62.5'ine (n=5) monoterapi olarak başlanmıştı. Tigesiklinin kombine tedavi olarak başlandığı diğer üç hastada gram pozitif mikroorganizmalara etkin vankomisin, linezolid gibi antibiyotikler ile kombine edildiği görüldü. İzole edilen bakterilerin %9.8'i *Serratia spp.* (n=5) olup bu suşların %40'ında ÇİD vardı. *Serratia* suşlarının %20'si tigesikline duyarlı (MİK<2 µg/mL), %80'i orta duyarlı (MİK=2 µg/mL) idi. *Serratia sp.* üremelerinde tigesiklin direnci yoktu ancak bu üremelerin sadece %20'sinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlandı. *Serratia sp.* üremesi olan hastaların %60'ına tigesiklin monoterapi olarak başlanmıştı. Diğer iki üremede ise tigesiklin tedavisi linezolid ile kombine edilmişti. Diğer iki *Enterobacter* türü ise *E. coli* ve *Enterobacter cloacae* idi. Bunlar arasında *E. coli*'de ÇİD mevcuttu. Her iki tür de tigesikline duyarlı olup bu üremelerin ikisinde de mikrobiyolojik eradikasyon sağlandığı görüldü.

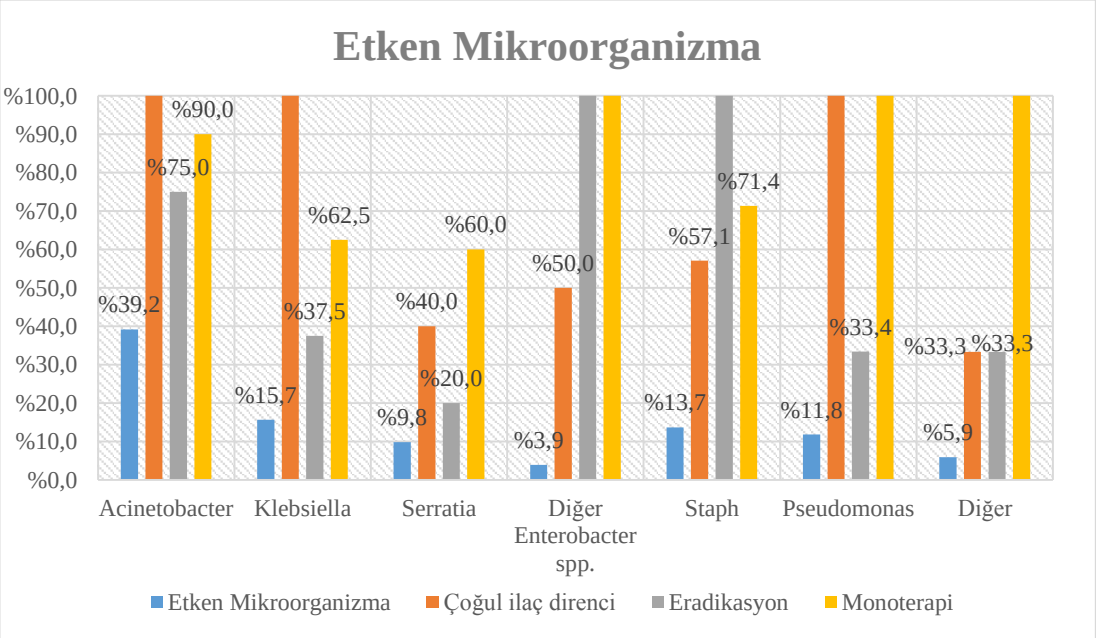
Stafilokok suşları toplam kültür üremelerinin %13.7'sini (n=7) oluşturuyordu. Bunların %57.1'inde (n=4) ÇİD olup bir tanesi MRSA idi. Stafilokok suşlarının %85.7'si tigesikline duyarlı (MİK ≤ 0.25 µg/mL), %14.3'ü dirençli (MİK>1 µg/mL) idi. Tigesiklin uygulanan *Staphylococcus spp.* üremelerinin tamamında mikrobiyolojik eradikasyon sağlandı. Tigesiklin bu hastaların %71.4'üne (n=5) monoterapi olarak başlanmıştı. Diğer iki hastada tigesiklin ile birlikte glikopeptit tedavisi verilmişti.

İzole edilen bakterilerin %11.8'si *Pseudomonas* suşları (n=6) olup hepsinde ÇİD vardı. *Pseudomonas* sp. üremelerinin %66.6'sı tigesikline duyarlı, %33.4'ü dirençli idi. Pseudomonas üremelerinin %33.4'ünde mikrobiyolojik eradikasyon sağlandı ve tigesiklin *Pseudomonas* üremesi olan hastaların tamamına monoterapi olarak başlanmıştı. Ancak mikrobiyolojik eradikasyon sağlanan türler alt gruplandırılması yapılmamış olan *Pseudomonas spp.* üremeleri olup, *P. aeruginosa* üremelerinde tigesiklin başarısız oldu.

Kültür üremesi saptanan olguların %5.9'unu diğer bakteriler (n=3) oluşturdu. Bu bakteriler; *Achromobacter denitrificans, Stenotrophomonas maltophilia (*çoğul ilaç

dirençli), ve *Enterococcus faecalis* (vankomisin duyarlı) idi. *Stenotrophomonas maltophilia* suşu tigesikline dirençli, diğerleri ise tigesikline duyarlıydı. *Achromobacter denitrificans*'da mikrobiyolojik eradikasyon sağlandı ancak diğerlerinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanamadı. Tigesiklin bu üremelerin tamamına monoterapi olarak başlanmıştı.

Kültürde izole edilen bakteriler, ilaç direnci, tedavi yaklaşımı ve tedavi yanıtı Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Kültür üremesi olan hastalardaki etken mikroorganizmaların özellikleri.

Kültür ya da seroloji sonucuna göre tigesiklin tedavisi başlanan hastalarda; izole edilen 21 bakterinin (14 *Acinetobacter* sp., beş Klebsiella sp., bir Serratia sp., bir Achromobacter sp. üremesi) %95.2'sinde karbapenem direnci mevcut olup %47.6'sı (n=10) tigesiklin tedavisinde önce kolistin tedavisi almış, %23.8'i (n=5) ise kolistine dirençli bakterilerdi. Karbapenem direnci olan 20 bakterinin %65'inde mikrobiyolojik eradikasyon sağlandı.

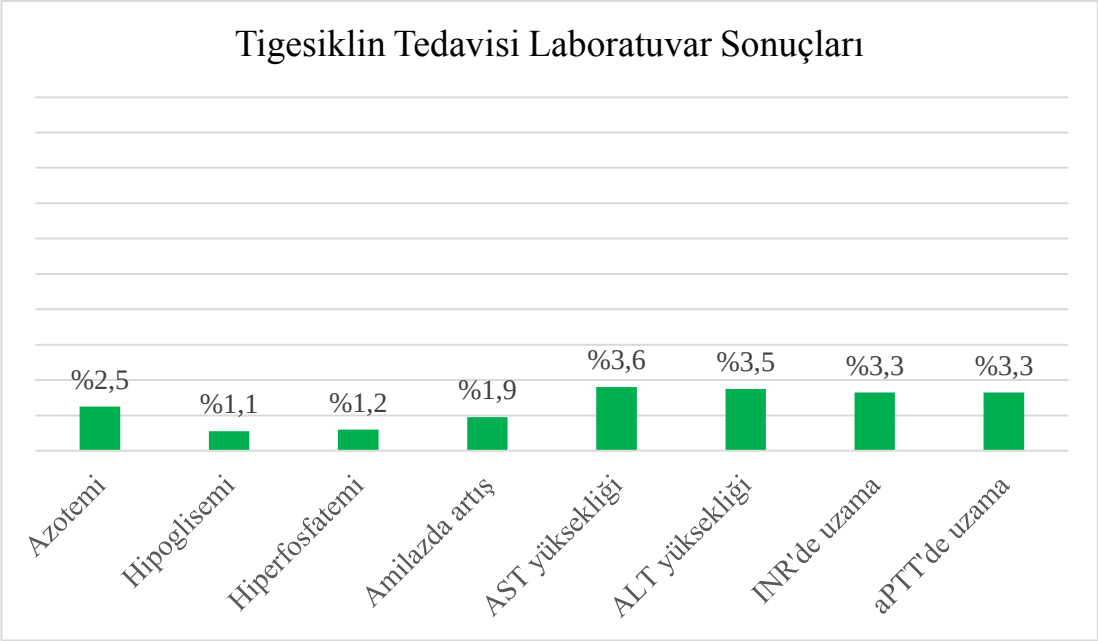
4.5. Tigesiklinin Klinik ve Laboratuvar Advers Etkileri

Çalışmaya alınan 91 hastadan sadece ikisinde (%2.2) tigesikline bağlı gelişebilecek klinik yan etkilerinden bir ya da birkaçı gözlendi. Mekanik ventilasyon

desteği almakta olan bir hastada sadece kusma görüldü. Persistan brusellozu olan diğer hastada ise bulantı, kusma, iştahsızlık, dispepsi, karın ağrısı, ishal görüldü ve bu hastada ortaya çıkan semptomların tigesiklinle ilişkili gastrointestinal yan etkileri olabileceği düşünülerek, tigesiklin tedavisinin kesildiği görüldü. Tigesiklin tedavisi toplam iki hastada kesilirken (%2.2), tigesiklin doz azaltımının yapıldığı hasta olmadı. Çalışmaya alınan hastaların, tigesiklin tedavisinin 36 gün uygulandığı hasta da dahil olmak üzere, hiç birinde iki yıllık takipleri boyunca dişlerde renk değişkliği görülmedi.

Çalışmaya alınan 91 hastada, tigesiklin uygulaması öncesinde bulunan karaciğer ve böbrek yetersizliği göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede; BUN yüksekliği %2.5 (2/80 hasta), hiperfosfatemi %1.2 (1/83 hasta), hipoglisemi %1.1 (1/88 hasta), amilaz yüksekliği %1.9 (1/53 hasta) oranında görüldü. Bunun dışında AST'de yükselme %3.6 (3/84 hasta), ALT'de yükselme %3.5 (3/85 hasta) oranında görülürken karaciğer transaminazlarında yükselme olan üç hastanın ikisinde şiddetli sepsis ve/veya batın cerrahisi öyküsü mevcut idi. Bu hastalarda ALT'de ortalama iki kat, AST'de ortalama 2.5 kat yükselme görüldü. Hipoproteinemi değerlendirmeye alınan 87 hastanın hiçbirinde görülmedi. Hipofibrinojenemi değerlendirmeye alınan 30 hastanın hiçbirinde görülmezken INR ve aPTT'de uzama %3.3 oranında (1/30 hasta) görüldü. Hemostaz parametrelerinde uzama olan bir hastada şiddetli sepsis ve batın cerrahisi öyküsü mevcuttu. Hiperbilirübinemi hiçbir hastada görülmedi.

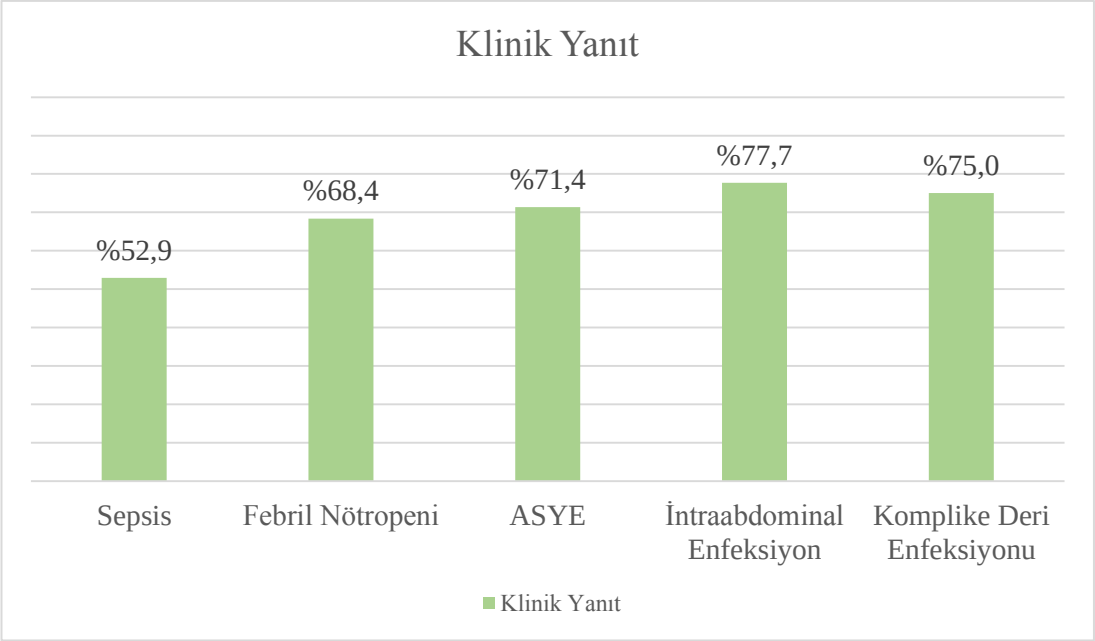
Çalışmaya alınan hastalarda, tigesiklin uygulaması sonrası kemik iliği aspirasyonu incelemesi yapılmadığı için tigesiklinle ilişkili kemik iliği hiposelülaritesini düşündürecek; lökopeni, nötropeni, lenfopeni ya da trombositopeni gözlenmedi. Gözlenen olası yan etki oranları Şekil 4.11'de özetlenmiştir.



Şekil 4.11. Hastalarda tigesiklin ile ilişkili olabilecek istenmeyen laboratuvar etkilerinin görülme oranları

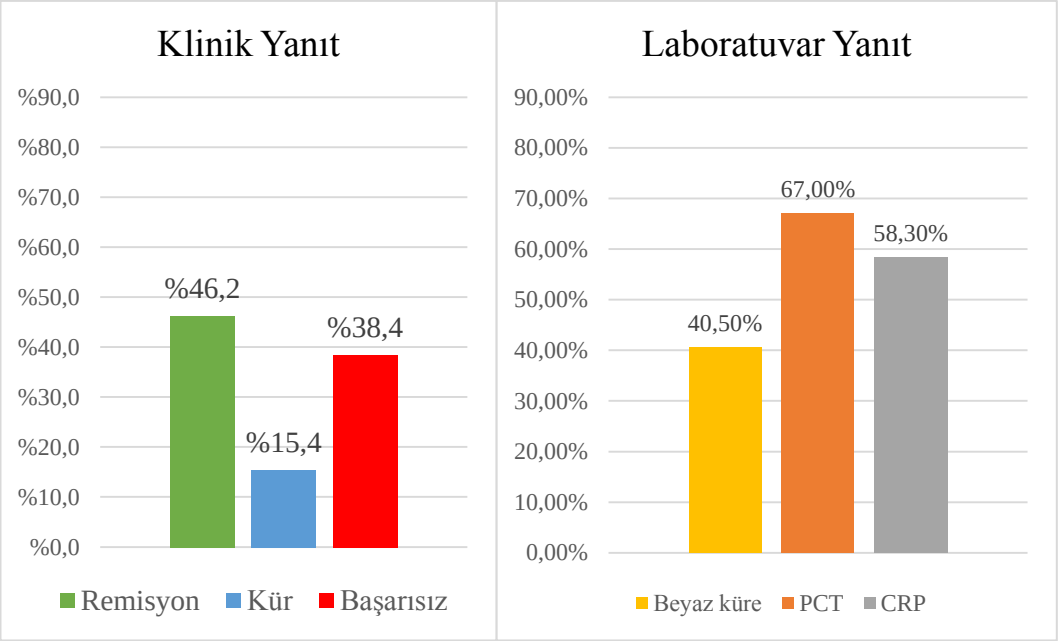
4.6. Tigesiklin Tedavisine Klinik ve Laboratuvar Yanıt

Çalışmaya alınan 91 hastanın %59.3'ü taburcu (n=54), %38.5'i eksitus (n=35) olurken %2.2'si uygulanan tedaviden çekildi (n=2). Hastaların %38.4'ünde tigesiklin tedavisi başarısız (n=35) olarak kabul edildi. Hastaların %46.2'sinde remisyon (n=42) sağlanırken, %15.4'ünde kür (n=14) sağlanarak tigesiklinin tedavisinin başarılı olduğu görüldü. Tigesiklinin uygulandığı farklı enfeksiyonlardaki klinik yanıt oranları Şekil 4.12'de gösterilmiştir. Bunların haricinde menenjit nedeniyle tigesiklin uygulanan iki hastanın birinde remisyon gözlendi, diğerinde tigesiklin başarısız oldu. İdrar yolu enfeksiyonu ve kateter enfeksiyonu nedeniyle tigesiklin alan birer hastada tam klinik yanıt alınmıştır. Çeşitli enfeksiyon türlerinde tigesikline olan klinik yanıt karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.372).



Şekil 4.12. Farklı enfeksiyon türlerinde tigesiklin tedavisi klinik yanıtı.

Tigesiklin uygulamasının, olumlu klinik yanıt alınan 56 hastanın % 71.4'üne monoterapi (n=40), %28.6'sına ise kombine tedavi (n=16) olarak başlandığı görüldü. Tigesiklin tüm hastaların %73.6'sına monoterapi, %23.4'üne kombine tedavi olarak uygulandı, iki grup arasındaki klinik yanıtlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.742). Benzer şekilde tigesiklinin ampirik/kurtarma tedavisi (klinik yanıt %61) olarak başlandığı hastalar ile kültür antibiyogram sonucuna (klinik yanıt %63) göre başlandığı hastalar arasında da klinik yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.978). Hastaların %65'inde tigesiklin başlandıktan sonra akut faz reaktanlarının (52/80 hasta) gerilediği görüldü. Beyaz kürede gerileme %40.5 (15/37 hasta), CRP'de gerileme %58.3 (35/60 hasta), prokalsitoninde gerileme ise %67.8 (21/31 hasta) oranında görüldü (Şekil 4.13). Tigesiklin tedavisinin, akut faz reaktanlarında gerileme gözlenen 52 hastanın %69.2'sine monoterapi (n:36), %30.8'ine ise kombine tedavi olarak (n:16) başlandığı görüldü.



Şekil 4.13. Tigesiklin tedavisine hastaların klinik ve laboratuvar yanıtı.

Hastaların %48.3'ünde (44/91 hasta) steril örneklerde üreme saptandı. Tigesiklin tedavisi, üreme saptanan 44 hastanın %43.1'ine (n=19) kültür sonucuna göre, %56.9'una (n=25) ampirik/kurtarma tedavisi olarak başlanmıştı. Ampirik/kurtarma tedavisi olarak tigesiklin başlanan hastalarda mikrobiyolojik eradikasyon oranı %52 (13/25 hasta), kültür sonucuna göre tigesiklin başlanan hastalarda ise mikrobiyolojik eradikasyon %63.1 (12/19 hasta) oranında iken tüm üremelerdeki toplam mikrobiyolojik eradikasyon oranı %56.8 (25/44 hasta) olarak saptandı. Tigesiklin, kültürde üreme saptanan hastaların %81.8'ine monoterapi (36/44 hasta), %18.2'sine kombine tedavi (8/44 hasta) olarak başlanmıştı.

Acinetobacter sp. üremesi olan hastalardaki klinik yanıt oranı %66.7 bulunmuş olup, *Acinetobacter sp.* üremelerindeki %75'lik mikrobiyolojik eradikasyon oranı ile benzerdir. Diğer üremeler sayıca az olduğu için klinik yanıtları değerlendirilemedi.

Çalışmaya alınan hastalarda uygulandığı sürede tigesikline direnci %2.2 oranında (2/91 hasta) görüldü. Bu hastalardan ilki ALL tanısıyla izlenen 11 yaşında kız hasta olup tigesiklin tedavisinden önceki 36 gün içinde 8 farklı grup antibiyotik almıştı. Tigesiklin bu hastaya kültür antibiyogram sonucuna göre monoterapi olarak başlanmıştı. Hastanın kan kültüründe üreyen *Acinetobacter baumannii complex* kolistin de dahil ÇİD mevcut, tigesiklin duyarlı (MİK≤2) idi. Tigesiklin tedavisinin 9.

gününde eksitus olan hastanın postmortem alınan kan kültüründe üremenin devam ettiği ve üreyen *Acinetobacter baumannii complex*'in tigesikline orta duyarlı (MİK=4 µg/mL) olduğu görüldü. Bu hastanın santral venöz kateter kültüründe üreme saptanmadı.

Diğer hasta ise 114 günlük hastane yatışı sonrası taburcu olabilen, 8 yaşında serebral palsi ve epilepsi tanılı bir kız hasta idi. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatışı yapılmış, tigesiklin tedavisinden önceki 38 gün içinde 7 farklı grup antibiyotik almıştı. Tigesiklin bu hastaya da kültür antibiyogram sonucuna göre monoterapi olarak başlanmış, hastanın trakeal aspirat ve kan kültürlerinde *Acinetobacter baumannii complex* üremişti. Çoğul ilaç direnci olan Acinetobacter tigesikline duyarlı (MİK≤2 µg/mL) olsa da toplam 13 gün tigesiklin tedavisi alan hastanın tedavi başlandıktan 1 hafta sonraki kültürlerinde Acinetobacter üremesi devam etti ve duyarlılıkta azalma gözlendi (MİK=4 µg/mL).

Çalışmaya dâhil edilen hastalar arasında sağ kalım oranı %59.3 (54/91 hasta), tedavi reddi %2.2 (2/91 hasta), mortalite oranı %38.5 (35/91 hasta) idi. Eksitus olan hastaların büyük çoğunluğu altta yatan malignite gibi primer hastalıklarından dolayı yaşamını yitirmiş olup ölüm nedeni hastaların sadece %8.8'inde (8/91 hasta) şiddetli enfeksiyonla ilişkilendirilebildi.

Tigesiklin ile tedavi süresi taburcu olan hastalarda 14.0 ± 6.1 gün, eksitus olan hastalarda 10.2 ± 3.7 gün olarak bulundu ve aradaki fark isatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Ancak hastaların tedavi süreleri, sağ kalımları yerine klinik yanıt oranları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.182$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde çoğul ilaç direnci olan patojenlerin sayısı dünya çapında giderek artmaktadır. Bu patojenlerle olan enfeksiyonların tedavisi ise çocuk yaş grubunda güvenle kullanılabilecek antimikrobiyal ajanlara direncin artması nedenli zorlaşmaktadır. Tigesiklin, karbapenemler dâhil olmak üzere yaygın olarak kullanılan birçok antibiyoitğe dirençli mikroorganizmalara karşı etkinliği nedeniyle, çocuklarda kullanımı onayı olmasa da önemli bir alternatif/son tedavi seçeneği olabilmektedir. Güvenlik kaygısından ötürü tigesiklinin çocuklarda etkinliği konusunda yapılan çalışmalar prospektif olmayıp kliniklerde, kurtarma tedavisi olarak uygulanan sınırlı durumlarda elde edilen verileri içermektedir. Çalışmamızda, 8 yıllık izlemde, tigesiklin tedavisi alan 91 çocuk hasta değerlendirilmiş olup, hastalarda klinik ve laboratuar yanıt anlamında yol gösterici olabilecek sonuçlar elde edilmiştir.

Çocuklarda tigesiklin kullanımı ile ilgili çalışmalara sıklıkla retrospektif olgu serileri biçimindedir. Bu serilere dâhil edilen olgu sayıları değerlendirildiğinde, serilerin büyük bölümün Çin'den olduğu görülmektedir. Çin'de Song ve ark. 2012-2016 yılları arasında cerrahi sonrası 22 çocuk hasta (17), Ye ve ark. 2012-2017 yılları arasında 110 çocuk hasta (9), Zhu ve arkadaşları 2012-2014 yılları arasında 24 çocuk hasta (38) serilerini yayınlamışlardır. Losifidis ve ark. Yunanistan'da 2009-2014 yılları arasında 13 çocuk hastayı (13), Hurtado ve ark. Kolombiya'da 2008-2010 yılları arasında dokuz çocuk hastayı (25), Kara ve arkadaşları da ülkemizde 2011-2016 yılları arasında iki merkezli bir çalışmada tigesiklin uygulanan 24 çocuk hastayı (15) incelemişlerdir. Bizim çalışmamızda, kliniğimizde son 8 yılda tigesiklin kullanılan çocuk hastalar retrospektif olarak incelendi ve 91 hastanın verileri değerlendirilmiş olup, en geniş hasta serileri arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda tigesiklin kullanılan hastaların %98'inde altta yatan bir hastalık mevcuttu ve en sık hastalıkları malignite (%42.8) ve kronik nörolojik hastalıklar (%34) idi. Song ve ark. çalışmasında hastaların %82'sinde konjenital kalp hastalığı olduğu bildirilmiştir (17). Ye ve ark. çalışmasında çalışmamız ile benzer şekilde hastaların %42.7'sinde malignite mevcut olup %35.4'ü cerrahi işlem geçirmişti (9). Kara ve ark. çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde tigesiklin uygulanan çocukların %29.2'sinde maligniteler mevcuttu (15). Zhu ve ark. çalışmasında tigesiklin uygulanan çocukların %37.5 inde konjenital kalp hastalıkları ve %29'unda malignite

vardı (38). Çalışmamız ve diğer çalışmaların verileri, tigesiklin kullanımının (dolayısı ile ciddi enfeksiyon tablosunun) daha çok altta yatan ciddi hastalığı olan olgularda olduğunu gösteriyordu.

Çalışmamızda tigesiklin kullanılan hastaların yaşı 7 ay ile 17.5 yıl arasında değişmekte olup, ortanca yaşı 8 idi. Song ve ark. cerrahi hastalarında ortanca yaş 7.5 ay (17), Hurtado ve ark. (26) çalışmasında ortanca 2 yıl, Zhu ve ark; Ye ve ark. çalışmalarında ortanca yaş 4 yıl (9, 38), Losifidis ve ark. ile Kara ve ark. çalışmasında ortanca yaşı bizim çalışmamıza benzer şekilde 8 yıl idi (13, 15). Tigesiklinin çocuklarda kullanımı ile ilgili FDA ve EMA uyarıları hep 8 yaş üstündeki çocuklarda kullanımını içermektedir. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalarda tigesiklinin 8 yaş altında kullanımı ile ilgili veriler etkinlik ve yan etki profili yönünden yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda tigesiklin tedavisinden önce hastaların ortalama sekiz farklı çeşit antimikrobiyal ajan ile ortalama 29 gün antimikrobik tedavi aldığı görüldü. Çalışmamızda hastalara tigesiklinden önce en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar, glikopeptitler, karbapenemler, aminoglikozidler, kolistin ve antifungal tedavilerdi. Song ve ark. çalışmasında hastalar tigesiklinden önce ortalama beş farklı grup antibiyotik almış, hastalara en çok 3. kuşak sefalosporinler (%95), karbapenemler (%91), vankomisin (%86), flukonazol %82, piperasilin-tazobaktam %68 uygulanmıştı (17). Kara ve ark. çalışmasında hastalar tigesiklinden önce en sık karbapenem tedavisi almıştı (15). Dirençli enfeksiyonların gelişiminde uzamış hastane yatışı, invaziv mekanik ventilasyon, cerrahi girişim, kateter gibi invaziv prosedürler ve çoklu antibiyotik kullanımı gibi birçok risk faktörü tanımlanmış olup, hastalarımızın tamamına yakınında bu risk faktörleri mevcuttu. Zhu ve ark. çalışmasında hastaların %87.5'inde immün yetmezlik, malnütrisyon, cerrahi girişim, deri bütünlüğünün bozulması gibi predispozan faktörler mevcuttu (38). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda tigesiklinin, genel durumu kötü olan, öncesinde bir çok tedavi seçeneği denenmiş, çok sayıda ve uzun süre boyunca antibiyotik almış ve mikrobiyotası büyük oranda değişmiş olan çocuk hastalara, yeni bir tedavi seçeneği olarak uygulandığı görülmektedir. Bu faktörler, tigesiklininin tedavi başarısının değerlendirilmesinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamız tigesiklin tedavisi alan çocukların %48.3'ünde kültürlerde (en sık kan ve alt solunum yolu örnekleri) etken mikroorganizma saptandı. Song ve ark. ve Zhu ve ark en sık solunum yolu örneklerinde üreme saptamışlardır (17, 38).

Çalışmamızda en çok izole edilen patojenler gram negatif bakterilerdi ve izole edilen patojenlerin %84.3'ünde ÇİD vardı. Ülkemizde Kara ve ark. çalışmasında en çok izole edilen bakteriler nozokomiyal gram negatif mikroorganizmalar olup, izolatların %79.2'sinde ÇİD veya YİD mevcuttu (15). Benzer şekilde Losifidis ve ark. çalışmasında en çok YİD olan gram negatifler (%92.3) izole edilmişti (13).

Almanya'da 2005-2007 arasında 15 merkezin katılımı ile yapılan bir sürveyans çalışmasında; *P. aeruginosa* hariç diğer tüm gram pozitif, gram negatif ve ÇİD olan bakterilere tigesiklinin duyarlı olduğu, diğer mikroorganizmalarda artan antibiyotik direnci rakamlarına rağmen tigesiklinin aerobik gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı çok iyi in vitro aktivitesini koruduğu bildirildi (62). Günümüzde atibiyotik direnci rakamlarının bu çalışmanın yapıldığı dönemden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Xu ve ark. 2013 yılında Çin'de 208 hastanede yaptığı çok merkezli başka bir çalışmada ise kan kültürlerinden elde edilen 33000'i aşkın gram negatif bakteri incelenmiş ve tüm Klebsiella ve *E. coli* izolatlarının tigesiklin duyarlı olduğu bildirilmiştir (63).

TEST çalışması tigesiklin aktivitesini izleyen global düzeyde izlenen bir çalışma olup, Meksika'da 2005-2012 yılları 7000 gram negatif ve pozitif izolatın değerlendirildiği bir sürveyans çalışmasında birçok etken için direnç oranlarında artış gözlenirken, gram pozitif izolatların %97'den fazlası tigesiklin duyarlı olduğu, Klebsiella, *E. coli*, Enterobakter suşlarında tigesiklin direncinde artış saptanmazken, *Serratia marcercens*'in tigesiklin direncinde %15'lik bir artış görülmüştür (64).

Karbapenem dirençli enterobakterler, ESBL üreten enterobakterler, ÇİD olan Acinetobacter türleri dahil antibiyotik dirençli gram negatif organizmaların neden olduğu enfeksiyonların prevalansı ve ciddiyeti tüm dünyada artmaktadır (65-68). Giammanco ve ark. 2004-2014 yılları arasında yaptıkları çalışmada çoğul ilaç direnci olan gram negatif bakterilerin oranının arttığını (*Acinetobacter sp*. suşları için %23'ten %63'e artış) ancak tigesiklinin *P. aeruginosa* hariç çoğul ilaç direnci olan mikroorganizmalarının çoğuna karşı in vitro aktivitesini koruduğunu bildirilmiştir (69). 2004-2012 yılları arasında 65 ülkede çocuk hastalarda izole edilen 18000'den

fazla gram negatif mikroorganizma arasında, Serratia, *E. coli*, Klebsiella gibi enterobakterlerin %95'inin tigesiklin duyarlı olduğu gösterilmiştir (68). Bu nedenle tigesiklin çoğul ilaç direnci olan mikroorganizma şüphesinde antibiyotik tedavisi seçenekleri arasında yer almaktadır. Çalışmamızda kültür sonucuna göre tigesiklin tedavisi başlanan hastalarda üreyen 21 izolatın %95.2'sinde karbapenem direnci, %23.8'inde ise kolistin direnci vardı. Hastanemizde, 2010-2017 yılları arasında *Acinetobacter* karbapenem duyarlılığı %6.2'ye kadar gerilerken, tigesiklin duyarlılığı %80'in üzerindedir. Kolistine %90'ın üzerinde in vitro duyarlılık oranı bildirilse de, tigesiklin uygulanan hastalarımızın yaklaşık yarısında öncesinde uygulanan kolistin tedavisine yanıt alınmamamıştır. Çalışmamızda tigesiklinin şiddetli enfeksiyonların tedavisinde; dirençli patojenlerin hastanemizde yüksek oranda bulunması, bu patojenlerin karbapenem duyarlılığının düşük olması, tedavide kolistine yeterli yanıt alınamaması ve tigesiklin duyarlılığının yüksek olması gibi nedenlerden dolayı tercih edildiği görülmektedir.

Dirençli *A. baumannii* suşları tüm dünyada nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkili morbidite ve mortalitede artan oranlarda rol oynamaktadır (9, 44, 70). Dirençli Acinetobacter enfeksiyonları için karbapenemler en sık tercih edilen antibiyotikler olsa da karbapenem direnci dünyanın birçok bölgesinde artmaktadır (71, 72, 73, 74, 75, 76). Türkiye'de de *Acinetobacter* direncinde artış (%80) bildirilmektedir (22, 71, 72). Son yıllarda, ÇİD ve YİD olan *A. baumannii* oranlarındaki önemli artış nedeniyle tedavi seçenekleri, özellikle çocuk hasta grubunda daha sınırlı hale gelmiştir ve bu enfeksiyonların tedavisinde alternatif tedavi seçeneklerine gereksinim doğurmaktadır (22). Toplam 14 ülkenin katıldığı, randomize (açık etiketli veya çift kör) ve biri hariç aktif kontrollü faz III ve IV çalışmalarında, uygun izleme ile tigesiklinin diğer tedavi seçenekleri ile yanıt alınamadığında, tek başına veya diğer antibiyotikler ile kombine olarak *Acinetobacter* enfeksiyonları için yararlı olabileceği öne sürülmüştür (9, 73). Tigesiklinin, karbapenem dirençli veya ÇİD olan *A. baumannii*'ye karşı iyi in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (74-76). Ek olarak, in vitro testlerin meta analizi ve sistematik bir gözden geçirme tigesiklin bazlı kombine tedavinin tigesikline dirençli *A. baumannii* izolatlarında tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (77). Bu nedenlerle tigesiklin, yaygın olarak kullanılan antimikrobiyallere dirençli patojen

prevalansının yüksek olduğu yerlerde potansiyel bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir.

Çalışmamızda izole edilen tamamı karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında tigesiklin tedavisi ile (%90'ında monoterapi) mikrobiyolojik eradikasyon oranı %75 klinik yanıt ise %66.7 idi. Ye ve ark. çalışmasında üremelerin %73.9'u *Acinetobacter baumannii* olup, klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon %50 bulunmuştur (9). Losifidis ve ark. çalışmasında izolatların %55.5'i *Acinetobacter* olup %60 klinik yanıt ve %50 mikrobiyolojik eradikasyon bildirilmiştir (13). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında izole edilen bakterilerin %54.2'sini A*cinetobacter* oluşturmaktadır; ancak bu *Acinetobacter* suşlarının %92.3'ü YİD olup, tigesikline %38.4 orta duyarlı idi (15). Bu çalışmalarda ve çalışmamızda çocuk hastalarda, Acinetobacter enfeksiyonlarında tigesiklin ile iyi klinik ve mikrobiyolojik yanıt alındığı görülmektedir.

Son yıllarda tüm dünyada karbapenem direnci önemli bir sorun oluşturmaktadır (78-80). *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), metallo-beta-lactamase (NDM), Verona integronencoded metallo-beta-lactamase (VIM), imipenemase (IMP) ve OXA-48 gibi (non-KPC) karbapenemazlar enterik bakterilerde görülen karbapenem direncinden sorumlu olan enzimlerdir (6). Brezilya'nın Rio Grande do Sul eyaletinde 2015-2017 yılları arasında 1805 *Klebsiella pneumoniae* izolatında yapılan bir çalışmada %74'e varan bir meropenem direncinden bahsedilmiştir (81). Aynı çalışmada tigesikline %34 oranında direnç saptanmıştır. 2015-2016 yılları arasında İran'da yapılan bir çalışmada Jafari ve ark. %97 oranında karbapenem direncine sahip ÇİD olan karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarına karşı tigesiklinin en etkin antibiyotik olduğunu bildirmişlerdir (82). Villegas ve arkadaşları, yedi Latin Amerika ülkesinde *Enterobacteriaceae* bakteriyemisi olan hastaların %21'ininkarbapenemaz ürettiğini, bu suşların %48.6'sının tigesiklin duyarlı olduğunu bildirmşlerdir (83). Silva-Sanchez ve arkadaşları Meksika'da ESBL-pozitif *Enterobacteriaceae*'ye ve MRSA'ya karşı tigesiklinin iyi bir in vitro aktiviteye sahip olduğunu ve çalışmanın kapsadığı 1055 izolatın %94'ünden fazlasının tigesikline duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (84). Mısır'da çocuk ve erişkinlerde birlikte yapılan bir çalışmada 55 VİP'li hastada izole edilen 81 izolat içinde *Klebsiella pneumonia*'larda %70 karbapenem direnci saptanıp

bunların %94.6'sının tigesikline duyarlı, *Acinetobacter baumanii*'lerin % 62'sinde karbapenem direnci saptanıp bunların da hepsinin tigesikline duyarlı olduğu bildirilmiştir (85).

Tigesiklin, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan erişkin hastalarda tedavide başarı sağlamıştır (80, 86). Ancak çocuk hastalarda tedavi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (59). Hurtado ve ark. karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonu nedenli tigesiklin uygulanan dokuz çocuk hastada %66'lık bir başarı oranı bildirmişlerdir (25). Çocuklarda karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'nın tedavisi ile ilgili sadece birkaç adet vaka raporu (18, 25, 36) olup bu vakalarda tigesiklin başarılı şekilde kullanılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda *Klebsiella pneumoniae* üremelerinin hepsinde ÇİD olup tigesikline duyarlılık sadece %12.5 idi ve izole edilen 8 *Klebsiella pneumoniae* suşunun altısının tigesiklin hariç diğer tüm antibiyotiklere dirençli olduğu görüldü. Çalışmamızda son çare olarak tigesiklin kullanılan bu çocuklarda mikrobiyolojik eradikasyon oranı %37.5 olarak saptandı. Pediatrik hastalarda antimikrobiyal yönetim, çoğul ilaç direnci olan patojenlerle enfekte hastalarda daha dirençli organizmaların gelişimini önleme biçiminde olmalıdır. NDM-1 enfeksiyonları yaygınlaştıkça, çocuklarda tigesiklin için güvenlik ve etkinlik verilerine ihtiyaç duyulacaktır (24). Bu konuda çocuklardaki az sayıda yayında tigesiklinin karbapenem dirençli organizmalar için ayrılması önerilmektedir (87).

Serratia marcescens, birçok vücut bölgesini etkileyen nozokomiyal enfeksiyonlarda yer alan ve morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkileri olan yaygın bir patojendir (88, 89). Serratia türleri kolistine dirençli olduğu için karbapenem direnci olan olgularda tigesiklin önemli bir seçenek haline gelmektedir. Ancak çalışmamızda *Serratia sp.* üremelerinde tigesiklin başarı oranı düşük; mikrobiyolojik eradikasyon oranı ise % 20 idi. Bu üremelerde direnç gelişimi açısından tigesiklinin dikkatli kullanılması, Serratia üremelerinde son tercih olması gerekmektedir.

Tigesiklinin çocuklarda enterokok türlerine karşı kullanımı nadirdir. Trabelsi ve arkadaşları Tunus'da 2 yaşında yanık nedenli yoğun bakıma alınan bir hastada glikopeptit rezistans *E. faecium* bakteriyemisinin yan etki görülmeden tigesiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (27). Maximova ve ark. 2013

yılında 10 yaşında AML tanılı bir hastada ÇİD olan *Enterococcus faecium* enfeksiyonunun tigesiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (55). Bizim çalışmamızda bir hastada *E. faecalis* izole edilmiş ancak tigesiklin tedavisi bu hastada başarısız olmuştu. Tigesiklin çocuklarda olası yan etkilerinden ötürü enterokok türlerine karşı tedavide öncelikli tercih olarak düşünülmemelidir. Trabelsi ve arkadaşlarının bildirdiği vakada olduğu gibi; gram pozitif etkenlere karşı seçeneklerin kalmadığı, glikopeptit ya da linezolid dirençli enterokok olgularında kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir.

P. aeruginosa tigesikline intrinsik dirençlidir (3). García-Cabrera ve arkadaşları İspanya'da yapılan bir çalışmada tigesiklin tedavisi sırasında, özellikle *P. aeruginosa* nedeniyle, süperenfeksiyon riskinin arttığını göstermişlerdir (90). Ülkemizde Kayseri'de çocuk ve erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise nozokomiyal enfeksiyonlarda öncesinde tigesiklin kullanımının *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında dört kat artışa neden olduğu bildirildi (91). Bu nedenlerle Pseudomonas enfeksiyonlarında tigesiklin kullanımı önerilmemektedir. Ancak Zhu ve ark. ampirik tigesiklin tedavisinin başlanmasından sonra kültür sonuçları belli olan üç hastada, izole edilen tigesikline dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'nın iyileştiğini bildirdi (38). Bizim çalışmamızda ise ampirik olarak tigesiklin başlanan hastalardan izole edilen ÇİD olan Pseudomonas suşlarının mikrobiyolojik eradikasyon oranı %33 olsa da eradike olan izolatlar *Pseudomonas sp.* idi. Kültür sonucunda alt sınıflandırması yapılmayan bu iki izolatın ne olduğunu bilmemekle birlikte eradike olmayan türler *P. aeruginosa* idi.

Son yıllarda, *S. maltophilia*, pediatrik hastalar arasında önemli bir fırsatçı nozokomiyal patojen olarak ortaya çıkmıştır (92). Birçok *S. maltophili*a suşu karbapenemler ve aminoglikozitler gibi çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı iç direnç ve florokinolonlara karşı indüklenen direnç gösterir (93). 2015-2016 yıllarında Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada 64 *S.maltophilia* izolatının sadece %6.3'ünde tigesiklin direnci saptandığı bildirilmiştir (93). Latin Amerika ülkelerinde ise tigesiklin 141 *S. maltophilia* izolatının % 80'den fazlasının duyarlı olduğu gösterilmiştir (94). Bu bulguları ışığında tigesiklin *S. maltophilia* enfeksiyonu için alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Ancak bizim çalışmamızda tigesiklin *S. maltophilia* enfeksiyonunda etkili olmamıştır. Bunun nedeni *S. maltophilia*'nın izole edildiği hastanın birçok

komorbid durumu olması olabilir. Bir hastaya göre tigesiklinin *S. maltophilia* üzerine etkinliğini söylemek güçtür. Bu nedenle çocuklarda *S. maltophilia* enfeksiyonunda tigesiklin kullanımını değerlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bakteriyemi ve/veya sepsis tigesiklinin çocuk hastalarda sık tercih edildiği enfeksiyonlar arasındadır. Bizim çalışmamızda tigesiklinin en çok sepsis ve/veya bakteriyemi nedenli (%57.1) uygulandığı ve %53 klinik yanıt alındığı görüldü. Çalışmamız tigesiklinin çocuk hastalarda sepsis nedenli tercih edildiği en geniş seri olma özelliğini taşımaktadır. Tigesiklinin, bakteriyemide kullanımı, standart dozlama ile düşük serum seviyeleri nedeniyle tartışmalıdır. Dinleyici ve arkadaşları 2010 yılında relaps ALL nedenli kemoterapi alırken febril nötropeni nedenli yoğun antibiyoterapi uygulanan 6 yaşında bir hastada bakteriyemi etkeni olarak ÇİD olan *Corynebacterium jeikeium* saptandığını ve tigesiklin hariç diğer tüm antibiyotiklere dirençli olan bu izolatın tigesiklin ile yan etki gözlenmeden başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (14). Özdemir ve arkadaşları 2012 yılında 9 yaşında AML tanılı, febril nötropeni nedenli antibiyoterapi alırken kateter ve kan kültüründe ÇİD olan *E. coli* (kolistin tedavisine yanıtsız) bir olgunun tigesiklin ile yan etki olmadan başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (37). Yine ülkemizde Tuğcu ve arkadaşları 13 yaşında AML tanılı, febril nötropenisi olan bir hastada gelişen *Achromobacter xylosoxidans* bakteriyemisinin tigesiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişleridir (29). Kanık Yüksek ve arkadaşları yanık nedeni ile takip edilen iki çocuk hastada kolistine yanıt vermeyen *A. baumannii* bakteriyemisinin tigesiklin ile yan etki görülmeden başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (30). Zeng ve arkadaşları Çin’de 2017 yılında konjenital biliyer atrezi nedenli karaciğer nakli olan bir yaşında bir çocukta ÇİD olan *A. baumannii* bakteriyemisinin tigesiklin ile yan etki görülmeden başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (23). Bu sonuçlar ve çalışmamızdaki klinik başarı oranı tigesiklinin çocuk hastalarda özellikle karbapenem yanıtsız, olası gram negatif nozokomiyal etkenli sepsis olgularında kullanılabileceğini gösterse de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde, VİP'li çocuklar için tigesiklin kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. ÇİD olan *Acinetobacter baumannii* pnömonisi olan erişkin hastalarda tigesiklin bazlı tedavide klinik başarı oranı %47 olarak bildirilmiştir (95). Literatürde

çocuk hastalarda nozokomiyal solunum yolu enfeksiyonlarında tigesiklin kullanımı ile ilgili veriler bulunmaktadır. Lin ve arkadaşları çalışmalarında 24 VİP'li çocuk hastanın %33.3'ünde klinik yanıt sağlamış ve %37.5'unda mikrobiyolojik eradikasyon sağlamışlardır (21). Kara ve ark. çalışmasında hastalara en çok VİP (%40.8) nedenli tamamı kombine terapi olarak tigesiklin uygulanmış ve %50 civarında klinik başarı elde edilmiştir (15). Losifidis ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %46.1'ine HKP nedenli tigesiklin başlanmış ve %83 klinik başarı elde edilmiş (13). Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında tigesiklin en çok pnömoni (%62.5) nedenli uygulanmış; yaklaşık %33 oranın klinik yanıt alınmış. Bu pnömoni olguların büyük çoğunluğunu da ÇİD *Acinetobacter* pnömonileri oluşturmuş ve bu vakalarda %40 civarında klinik ve mikrobiyolojik yanıt alınmıştır (38). Bizim çalışmamızda ise HKP gelişen hastalarda klinik yanıt %71.4 oranında idi, ancak çalışmamızda tigesiklin hastaların sadece %7.7'sine HKP nedenli uygulanmıştır. Tigesiklin erişkinlerde de HKP tedavisinde onay almamıştır. Genel olarak çocuklardaki 6 çalışmada HKP nedenli tigesiklin uygulanan hastalarda elde edilen klinik yanıt düşük olmasa da hasta sayısının az olması nedenli tigesiklinin HKP'de kullanımı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tigesiklinin erişkinlerde komplike cilt enfeksiyonları için onayı mevcut olsa da çocuklarda kullanımı konusunda bilgiler kısıtlıdır. Tigesiklinin cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında yüksek doku konsantrasyonlarına ulaştığı gösterilmiştir (96). Çocuklarda yapılan çalışmalarda az sayıda cilt enfeksiyonu olgusunda kullanılmış olup, genellikle olumlu tedavi sonuçları alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %13'üne komplike deri enfeksiyonu ve sepsis nedenli tigesiklin uygulandığı ve %75 oranında klinik yanıt elde edildiği görüldü. Tigesiklin komplike deri enfeksiyonlarında erişkinlerde endikasyon dahilinde olması ve az sayıda da olsa çocuk vaka raporlarında bildirilen başarıları nedenli, diğer antibiyoterapilere yanıtsız çocuk hastalarda komplike deri enfeksiyonlarının tedavisinde göz önüne alınabilir. Ancak bu konuda kesin endikasyonlar belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tigesiklin, önemli kullanım alanlarından birisi komplike karın içi enfeksiyonlarıdır (97, 98). Erişkinlerde onayı olsa da çocuklarda karın enfeksiyonlarında kullanımı konusundaki bilgiler, birkaç çalışma ve vaka raporu ile sınırlıdır. Maximova ve ark. 2013 yılında 13 yaşında AML tanılı bir hastada biliyer

trakt enfeksiyonun tigesiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (55). Song ve arkadaşlarının çalışmasında tigesiklin hastaların %5'ine intraabdominal enfeksiyon nedenli verilmiş ve %100 başarı elde edilmiş (17). Hurtado ve arkadaşlarının dokuz çocuk üzerindeki çalışmasında dört hastaya intraabdominal enfeksiyonlar nedenli tigesiklin uygulanmış ancak yarısında klinik başarı elde edilebilmiştir (25). Bizim çalışmamızda ise hastaların %11'ine intrabdominal enfeksiyon ve sepsis nedenli tigesiklin uygulandığı ve %77.7 oranında klinik yanıt alındığı görüldü. Yüksek doku geçişinden dolayı erişkinlerde özellikle kullanım alanının intraabdominal enfeksiyonlar olması çocuklarda da öncelikle bu alanda kullanımını gündeme getirmektedir.

Tigesiklin'in doku geçişi iyi olsa da BOS içine penetrasyonu minimumdur, farmakokinetiğinden dolayı tigesiklin menenjit tedavisinde önerilmemektedir. MİK'e göre düşük BOS konsantrasyonlarına rağmen tigesiklinin, ÇİD olan patojenlerin etken olduğu santral sinir sistemi enfeksiyonlarının, başarılı bir şekilde tedavi edildiğini açıklayan olgu sunumları bulunmaktadır (35, 99, 100). İlk olarak Jaspan ve arkadaşları, intraventriküler daptomisin tedavisine yanıtsız vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* menenjiti ve bakteriyemisi olan, muromonab ile yoğun miyelosupresyon alan 21 aylık bir çocuğun, intravenöz tigesiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmiştir (35). Bu olguda intraventriküler tigesiklin konsantrasyonu düşük olmakla birlikte hasta tedavisi başarılı olmuştur. Benzer şekilde iki erişkin olguda da BOS tigesiklin düzeyleri istenen düzeylere ulaşmamakla birlikte hastaların tedaviye yanıt verdiği görülmüştür (25). Bu sonuçlar, tigesiklinin düşük MİK'a rağmen etkisine veya insan polimorfonükleer lökositlerinde birikme yeteneği ile açıklanmaya çalışılmıştır (100). Curebal ve arkadaşları şant enfeksiyonu olan bir çocukta intraventriküler tigesiklin tedavisinin yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir (16). 2019 yılında Pratheep ve arkadaşları ilk kez bir yenidoğanda intravenöz ve intraventriküler kolistin tedavisine yanıt vermeyen ÇİD olan Acinetobacter ventriküliti olan preterm bir bebeğin intraventriküler tigesiklin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (58). Ülkemizde ise Emiroğlu ve arkadaşları ülkemizde 5 aylık V-P şant enfeksiyonu olan ve BOS'da *Klebsiella pneumoniae* üreyen bir hastanın yan etki görülmeden 20 günlük tigesiklin uygulaması ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (28). Polat ve arkadaşları

kolistine yanıtsız ÇİD olan *Acinetobacter baumannii* nedenli V-P şant menenjiti olan 2 infantın antibiyoterapiye tigesiklin eklenmesi ile yan etki görülmeden başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (34). Tigesiklin BOS'da *A. baumannii*'ye karşı tipik minimum inhibitör konsantrasyonunun çok altındadır (101). Yine de bizim çalışmamızdaki Acinetobacter menenjiti başarılı bir şekilde tedavi olmuştur. Bu alandaki olgu sunumları, tigesiklin tedavisi uygulanan menenjitli çocuklardaki başka tedavi seçeneği kalmadığını göstermektedir. Yine de literatür analizi, tigesiklinin çocuklarda menenjit tedavisindeki başarısının %50'yi geçmediğini göstermektedir. Bu nedenle tigesiklinin çocuklarda menenjit tedavisinde ampirik olarak kullanılmaması gerekir.

Hematolojik maligniteleri olan 35 erişkin febril nötropeni olgusunun retrospektif analizi, tigesiklinin febril nötropenide kurtarma tedavisi için başarılı bir alternatif olabileceğini göstermiştir (102). Çin'de hematolojik malignitesi olan 37 çocuk hastada yapılan bir çalışmada tigesiklin uygulaması sonrası %48.7 oranında klinik yanıt alınmıştır (20). Bizim çalışmamızda ise tigesiklin sepsisten sonra en çok febril nötropeni nedenli uygulanmış (%20.8) ve %68 oranında klinik yanıt alınmıştır. Birtakım vaka raporu tigesiklinin bakteriyemi, odağı bilinmeyen ateş ve kateter ilişkili enfeksiyonlu çocuk hematoloji/onkoloji hastalarında pozitif bir yanıt aldığını göstermesine rağmen (29, 36, 55), febril nötropenili çocuk hastalarda tigesiklin kullanımının yararlarını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tigesiklin hastaların %65.9'una ampirik, %13.2'sine kurtarma tedavisi olarak, %20.9'una ise mikroorganizma kültür sonucuna göre başlandı. Bizim çalışmamızın aksine çocuklardaki diğer çalışmaların hepsinde tigesiklinin ağırlıklı olarak mikroorganizma kültür sonucuna göre başlandığı görülmektedir. Bizim çalışmamız tigesiklinin çocuklara, mikroorganizma kültür sonuçları beklenmeden (ampirik ve kurtarma tedavisi olarak) başlandığı en büyük çalışma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda amipirik/kurtarma tedavisi olarak ve mikroorganizma kültür sonucuna göre tigesiklin başlanan hastalar arasında klinik yanıtlarda anlamlı fark saptanmadı. Tigesiklinin çocuklarda kullanımının tartışmalı olması nedenli kanıtlanmış ÇİD olan enfeksiyonlarda başka seçenek kalmadığında kullanılması mantıklıdır. Ancak ampirik olarak tigesiklin kullanılan birçok hastamızda tigesiklin

kullanım nedeni önceden aldığı geniş spektrumlu antibiyoterapilere yanıtsız olması idi. Ampirik olarak tigesiklin uygulanan hastaların klinik yanıtı, kültür sonucuna göre başlananlara göre geride kalmadığına ve hastalarda ciddi yan etkiler görülmediğine göre tigesiklinin şiddetli enfeksiyonu olan çocuklara mikroorganizma kültür sonuçlarını beklemeden de ampirik olarak uygulaması akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda ortalama tigesiklin ile tedavi süresi 12 gündü. Song ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 17 gün (17), Ye ve arkadaşlarının çalışmasında 10 gün (9), Kara ve arkadaşlarının çalışmasında 9 gün (15), Losifidis ve arkadaşlarının çalışmasında 12.5 gün (13), Hurtado ve arkadaşlarının çalışmasında 15.5 gün (25), Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında 11.6 gün olup uygun sonuç alınanlarda ortalama 14 gündü (38). Çocuklardaki tek farmakokinetik çalışmada tigesiklin ile önerilen tedavisi süresi ise 5-14 gündür (57). Mevcut çalışma verileriyle çocuklarda tigesiklinle başarılı bir enfeksiyon tedavisi için optimal tedavi süresini belirlemek güç görünmektedir. Bu konuda ileriye dönük, çok merkezli, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tigesiklin tedavisi hastaların %73.6'sına monoterapi, oalrak verilmiş olup, literatürde monoterapi uygulanan en geniş seridir. Tigesiklin monoterapisinin dirençli olayları ve yüksek mortaliteyi indükleyen enfeksiyonları tedavi etmek için sınırlandırıldığını bildiren bazı araştırmalar mevcuttur (103-105). Diğer antibiyotiklerle tigesiklinin birlikte kullanılmasının sinerjistik etkisi önceki çalışmalarda bildirilmiştir (106-109). Tigesiklin, çoğu durumda, kurtarma tedavisi amacıyla ampirik olarak kullanıldığından, tigesiklinin monoterapi olarak kullanılmaması ancak diğer antibiyotik rejimlerine eklenmesi makul olabilir. Aslında, mikrobiyoloji sonuçları patojenin tigesiklin dışındaki tüm ilaçlara dirençli olduğunu göstermedikçe, çoğu vaka raporunda tigesiklin diğer ilaçlarla birleştirildiği görülmüştür (9, 15, 29, 36, 55). Ancak Song ve arkadaşları cerrahi hastalarındaki tigesiklin kullanımı ile ilgili çalışmasında, monoterapi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında klinik başarı veya mortalite açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (17). Bu, ÇİD olan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda veya aşırı kritik klinik şartlar altında yetişkinlerde tigesiklin kullanımı hakkında yayınlanan en son yayınlanan raporlara uygun değildir (110-112). Bizim çalışmamızda da monoterapi oranı son derece yüksek olup klinik başarı da monoterapi olarak tigesiklin başlanan hastalarla, kombine terapi olarak tigesiklin uygulanan

hastalar arasında, Song ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kombinasyon tedavisi; sinerjistik etkiler, geniş kapsam ve ilaç direnci gelişmesinin önlenmesi gibi birçok avantaj sunduğundan, ÇİD olan patojenlerle enfeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek olabilir. Tigesiklin birçok mikroorganizma için bakteriyostatik etkiye sahiptir, bu yüzden bakteriyemi için monoterapi tedavi başarısızlığına neden olabilir. Diğer yandan tigesiklinin, doku geçişi çok iyi olduğu için komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve akciğer enfeksiyonları gibi spesifik doku enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına kullanılması yeterlidir. Tigesiklinin monoterapi ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanımı; mikroorganizma kültür sonucu, hastanın öncesinde aldığı antimikrobiyal tedaviler, enfeksiyonun lokasyonu gibi birçok değişkenden etkilendiği için tedavinin şekline hastanın durumuna göre karar vermek daha mantıklı görünmektedir.

Çalışmamızda tigesiklin hastalara yükleme dozu yapılmadan günlük 2x50 mg ya da 2x1 mg/kg/doz az sayıda hastaya ise 2x1.2 mg/kg/doz olarak verilmişti. Song ve arkadaşlarının çalışmasında 1.5 mg/kg'lık yükleme dozundan sonra günlük 2x1.2 mg/kg/doz idame olarak uygulanmıştır (17). Ye ve arkadaşlarının çalışmasında en çok 1.5 ve 2 mg/kg'lık yükleme dozlarını takiben günlük 2x1 mg/kg/doz uygulanmış ve bu 2 doz modelinde yaklaşık %50 klinik yanıt sağlandığı bildirilmiştir (9). Kara ve arkadaşlarının çalışmasında yükleme dozu olmaksızın günlük 2x1-1,2 mg/kg/doz doz modeli kullanılmıştır ve %54,2 klinik yanıt alındı (15). Losifidis ve arkadaşlarının çalışmasında 1.8 ile 6.5 mg/kg arasında değişen yükleme dozlarını takiben günlük 2x1 ile 2x3.2 mg/kg/doz arasında değişen çok farklı doz modelleri kullanılmıştır (13). Bu çalışmada toplam klinik yanıt oranı %50 civarında olsa da hasta sayısının az olması nedenli bu çeşitli doz modellerinden anlamlı veri çıkarmak mümkün değildir. Bizim çalışmamızda kullanılan doz modelleri karşılaştırıldığında klinik ve laboratuvar yanıtlarda anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tigesiklinin 18 yaş altı kullanımı önerilmediği için çocuklarda net olarak fikir birliğine varılmış bir pozoloji yoktur. Tigesiklin dozu ile ilgili çocuklardaki tek referans açık etiketli, artan doz çalışmasında, 8-11 yaş arası çocuklarda tigesiklinin farmakokinetik ve farmakodinamik profili ile güvenlik profili, yetişkinlerde bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik profili ile uyumlu bulunmuş; tigesiklin infüzyonu sırasında hızlı bir şekilde artmış ve infüzyondan sonra hızla düşmüştür (57). Bu

çalışma, çocuklarda günlük 12 saat arayla 1 ile 1.25 mg/kg arası dozun, yetişkin hastalarda günlük 2x50 mg uygulanan doz ile sağlanana benzer farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler gösterdiğini bulmuştur (57). 8 yaşından küçük çocuklar için ise farmakokinetik veri yoktur. Çocuklarda tigesiklin kullanımı için 8-11 yaş arası çocuklara komplike karın içi enfeksiyonu, komplike cilt ve cilt yapısı enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömonide 5-14 gün süreyle yükleme dozu olmadan her 12 saatte bir 1.2 mg/kg/doz önerildi (57). Pediatrik vaka raporlarının çoğunda ise yükleme dozu olmadan her 12 saatte bir 1-1,2 mg/kg dozunda tigesiklin kullanılsa (13, 14, 25, 29, 33, 37, 113) da farklı enfeksiyon tiplerine sahip ve yaşlarda çocuklarda en uygun tigesiklin dozu ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamızda benzer doz kullanılan farklı enfeksiyon türlerindeki tigesikline olan klinik yanıtları karşılaştırdık ancak anlamlı bir fark bulmadık. Bu sonuç retrospektif bir çalışmanın kısıtlılıklarına sahip olsa da çocuklarda farklı enfeksiyon türlerinde farklı tigesiklin dozları gerekmediğini düşündürmektedir.

Çocuklarda yapılan tigesiklin ile ilgili çalışmalarda klinik yanıt oranları; Song ve arkadaşlarının çalışmasında %86 (17), Ye ve arkadaşlarının çalışmasında % 47 (9), Kara ve arkadaşlarının çalışmasında %54, (15), Losifidis ve arkadaşlarının çalışmasında %53 (13), Hurtado ve arkadaşlarının çalışmasında %66 (25), Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında %37 (38) idi. Bizim çalışmamızda ise klinik yanıt oranı %61.6 idi. Literatür tarandığında tigesiklin kullanılan toplam 25 çocuk hastayı kapsayan 21 vaka raporunda toplam klinik iyileşme %80 civarındadır. Retrospektif çalışmalarla tigesiklinin etkinliği hakkında kesin sınırlar çizilemese de çocuklarda tigesiklin kullanımı ile ilgili tüm çalışma ve vaka rapolarında; genel olarak klinik yanıt oranının %50'den fazla olması, tigesiklin uygulamasının çocuklarda başarılı olduğunu düşündürmektedir.

Song ve arkadaşlarının çalışmasında hastalardaki sağ kalım oranı %82 (17), Ye ve arkadaşlarının çalışmasında %77 (9), Hurtado ve arkadaşlarının çalışmasında %67 (25), Losifidis ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %46 (13), Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında %75 olup, mortalite oranları bu çalışmalarrın büyük bölümünde enfeksiyondan çok altta yatan primer hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Tigesiklin tedavisi alan erişkin hastalarda önceki çalışmalarda mortalite oranının %4-46.7 arasında olduğu bildirilmiştir (108, 114-116). Bizim çalışmamızda ise mortalite

oranı %38.5 olup, mortalite olguların %22.9'unda enfeksiyonla ilişkilendirildi. Ciddi enfeksiyonların prognozu altta yatan hastalığın, komorbid durumlarının, şiddetli sepsisin veya organ yetmezliğinin varlığından etkilenir. Ayrıca tigesiklin çocuklarda yapılan bu çalışmaların çoğunda mortalite beklentisi yüksek olan hastalara uygulandığı için tigesiklin tedavisinin başarısını direk mortalite ile ilişkilendirmek sağlıklı değildir.

Literatür incelemesinde, tigesiklin ilişkili yan etkiler olarak mide bulantısı, kusma, ishal, akut pankreatit, hipertansiyon ve nötrofil engraftrasyon gecikmesi, fibrinojen seviyesinde azalma, INR ve aPTT'de uzama dâhil muhtemelen tigesiklin ile ilişkili advers olaylar bildirilmiştir (24, 25, 55, 60, 117). 9 yaşında orak hücreli anemi tanılı bir erkek çocukta, karbapeneme yanıt alınamayan ESBL pozitif *E. cloacae* bakteriyemisi için başlanan ve tigesiklin kesildikten sonra iyileşen bir akut pankreatit vakası bildirilmiştir (60). Ancak bu vakada tigesiklin 8 haftadan uzun süreyle uygulanmıştır. Literatür tarandığında benzer şekilde 4 erişkin hastada tigesiklin ilişkili akut pankreatit vakası bildirilmiştir (52, 53, 118, 119). Ancak bu vakaların hiç birinde tigesiklin 15 günden uzun süre kullanılmadığı için kısa süreli kullanımlarda da akut pankreatit gelişebileceği görülmektedir. Bulantı ve kusma, yetişkinlerde yapılan çalışmalarda en sık görülen yan etkilerdir (110). Tigesiklin dozu ile ilgili çocuklardaki tek çalışma olan Purdy ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, en çok rapor edilen yan etki bulantı ve kusma idi (57). Bizim çalışmamızda hastaların çoğu şiddetli sepsiste ve mekanik ventilatöre bağlı olduğu için bulantı ve kusmayı değerlendirmek zordu. Bununla birlikte iki hastada kusma rapor edilmişti ve tedavi sonlandırılmıştı. Çalışmamız farmakokinetik bir çalışma olmayıp, retrospektif özellikte olduğu için yan etkilerin net değerlendirilmesi mümkün değildir. Çocuklardaki diğer raporlarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde tigesiklinin, gastrointestinal advers etkiler hariç genel olarak iyi tolere edildiği ve hastaların ortalama % 6.4'ünde hafif bir transaminaz artışı geliştiği bildirilmiştir (13, 35, 38).

Çocuk hastalarda tigesiklin yan etkileri değerlendirildiğinde; Song ve arkadaşlarının çalışmasında tigesiklin iyi tolere edilmiş ve advers etkiler nadir görülmüş; tigesiklinin doz azaltımı ya da kesilmesi olmamıştır (17). Hurtado ve arkadaşları çalışmalarında tigesiklin uygulanan 9 çocuktan sadece birinde (21 gün tedavi alan hasta) hafif yan etkiler görüldüğünü bildirilmiştir (25). Kara ve

arkadaşlarının çalışmasında bir hastada kolestatik sarılık, bir hastada da transaminaz yüksekliği gelişmiş olup, tigesiklin kesildikten sonra gerilemiştir (15). Losifidis ve arkadaşları, çalışmalarında, Purdy ve arkadaşlarının önerdiğinden daha yüksek doz tigesiklin kullanılan çocuklarda bile tigesiklinin doz azaltımını ya da kesilmesini gerektirecek ciddi advers etkiler görülmediğini, sadece bir hastada diyare geliştiğini, diğer ortaya çıkan hafif-orta şiddette yan etkilerin hastaların altta yatan mevcut diğer klinik durumları ile ilişkilendirildiğini bildirmişlerdir (13). Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %16.7'sinde yan etkiler görülmüştür (38). Bunlar arasında; ishal, AST-ALT'de yükselme, PTZ-aPTT'de uzama ve bilirübin seviyesinde artış olup, tigesiklin tedavisine devam edilmiştir (38). Purdy ve arkadaşlarının çalışmasında bir hastada amilaz yüksekliği görülmüştür (57).

Tetrasiklinlerin kalıcı dişler üzerindeki renklenme etkisi, antibiyotiğin total uygulama dozu ile ilişkilidir (5). 8 yaşından küçük çocuklarda dişlerde kalıcı renk değişikliği olasılığı, özellikle çoklu dozlar verildiğinde göz önünde bulundurulmalıdır. Ye ve arkadaşlarının çalışmasında 1 hastada dişlerde renk değişikliği görülmüştü. 9 yaşında olan bu hasta 47 gün tigesiklin almıştır (9). Song ve arkadaşlarının çalışmasında ise izlemde bir hastada dişlerde renk değişikliği belirlenmiş ancak kemik gelişiminde herhangi bir anormallik saptanmamıştı (17). Bizim çalışmamızda 36 gün tigesiklin uygulanan hasta da dâhil olmak üzere yaşayan hiçbir hastada dişlerde renk değişimi ya da kemik gelişim bozukluğu izlenmedi. Tigesiklinin bu etkisinin çocuklarda uzun süreli kullanımlarda gerçekleştiği düşünülse de kısa süreli tigesiklin kullanımının güvenliği konusunda, literatür bilgisi çok azdır.

Yetişkinlerde herhangi bir bakteriyel enfeksiyon için tigesiklin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren bir meta-analiz, tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir fark olmadığını ve advers olayların görülme sıklığının, tigesiklin tedavi grubunda diğer gruplardan daha yüksek olduğunu bildirmiştir (120). Bu nedenle yazarlar, diğer antibiyotik rejimlerinin etkisiz kaldığı durumlarda tigesiklin kullanılması gerektiği sonucuna varmıştır. Ancak çocuk vaka raporlarında yazarlar bu kadar keskin bir şekilde tigesiklinin kullanılmaması gerektiğini bildirmemiştir. Bunun olası nedeni çocuklarda sadece risk-fayda oranının daha ağır bastığı durumlarda son çare kurtarma terapisi olarak kullanımı olabilir. Diğer yandan tigesiklin ile antimikrobiyal tedavi alan çocuk hastalar, tigesiklin tedavisinden önce ve tedavi sırasında birçok ilaç almıştır; bu

nedenle, etkinlik ve advers etkileri tek bir ajanla ilişkilendirmek zor görünmektedir. Benzer şekilde tigesiklin kullanılan şiddetli enfeksiyonlu hastaların prognozu altta yatan hastalıklarının, sepsisin veya organ yetmezliğinin varlığından etkilendiği için olası yan etkiler bu hastaların mevcut klinikleri ile de ilişkilendirilebilir. Bu nedenle bu konuda sağlıklı veriler elde edebilmek için farmakokinetik çalışmalar başta olmak üzere daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çocuklardaki retrospektif çalışmalarda, tigesiklinin çocuklarda güvenlik ve etkinliği hakkında net sınırlar çizilemese de seçeneklerin kısıtlı olduğu dirençli enfeksiyonlarda kurtarma tedavisi olarak kullanılabileceği sonucu çıkarılmıştır (9, 13, 15, 17, 25, 38). Bizim çalışmamızda tigesiklinin yan etkileri değerlendirildiğinde çocuklarda genel olarak iyi tolere edildiğini söyleyebiliriz. Ancak çalışmamızın retrospektif oluşu nedenli dosyalar üzerinden yapılan taramalarda, yan etkilere ulaşılamaması mümkündür.

Çalışmamızın belli kısıtlılıkları mevcuttu. Gözlemsel vaka serisi çalışmamızın retrospektif olması ve bir kontrol grubunun olmaması en önemli kısıtlılığıdır. Çalışma 8 yıllık bir dönemi kapsadığı için, fhekimlerin tigesiklin kullanımı ile ilgili farklı yaklaşımları olması mümkündür. Ek olarak, tigesiklinin, bir kısım hastada diğer antimikrobiyal ajanlarla kombinasyon halinde kullanılması etkinliği konusunda yorumu daha da zorlaştırmaktadır. Tigesiklin, serum konsantrasyonları ölçülmeden kullanıldığından, çocuklarda farklı enfeksiyon tiplerinde uygun tigesiklin dozu hakkında fazla bilgi sağlanamamıştır. Bu çalışmadaki hastalar tigesiklin tedavisinden önce ve tigesiklin uygulaması sırasında birçok farklı ilaç aldığı için hastaların mevcut kötü klinikleri de göz önünde bulundurulduğunda; bu vakalarda gelişen ilaç reaksiyonlarını sadece tigesiklinle ilişkilendirmek mümkün değildir. Bu nedenlerle tigesiklinin çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği hakkında kesin sonuçlar çizilemez. Mevcut literatür, çocuklarda tigesiklin kullanımıyla ilgili tek bir çok merkezli çalışma olduğunu bildirmiştir (57). Tigesiklinin çocuklarda kullanımı ile ilgili ileriye dönük, kontrollü, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, bu gözlemsel çalışma ciddi enfeksiyonu olan çocuklarda tigesiklin kullanımı konusundaki bilgilerimize katkıda bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010-Ekim 2018 tarihleri arasında tigesiklin tedavisi uygulanan ve çalışma kriterlerini sağlayan 91 çocuk hasta dâhil edildi.
2. Hastaların yaşları 7 ay ile 17.5 yaş arasında (ortanca 8 yıl) idi.
3. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca hastane yatış süreleri 61 gündü.
4. Hastaların altta yatan hastalıklarının çoğunluğunu malignite ve kronik nörolojik hastalıklar oluşturuyordu ve hastaların %98,9'unda enfeksiyon gelişimi için en az bir predispozan faktör mevcuttu.
5. Hastalar tigesiklin tedavisi öncesi ortalama 29 gün süre ile sekiz farklı tür antimikrobiyal ile tedavi edilmişti ve tigesiklin tedavisi öncesi hastalarda en çok glikopeptitler, karbapenemler ve antifungal ilaçlar kullanılmıştı.
6. Tigesiklin kullanım endikasyonları en sık sepsis (%57.1) ve febril nötropeni (%20.9) idi.
7. Hastaların %48.4'ünde steril örneklerde üreme saptandı ve mikroorganizmalar en çok kan (%38.6) ve solunum yolu örneklerinden (%27.2) izole edildi.
8. Kültürlerde izole edilen bakterilerin %84.3'ünde çoğul ilaç direnci vardı.
9. Kültürde izole edilen bakterilerin %84.3'ü gram negatif nozokomiyal mikroorganizalar olup en çok izole edilen patojen *A. baumanii (%39.2)* idi.
10. Hastaların %20.9'una tigesiklin mikrooorganizma kültür sonucuna göre başlanmış, kalanına ampirik/kurtarma tedavisi olarak başlanmıştı.
11. Tigesiklin hastaların %73.4'üne monoterapi olarak başlanmıştı.
12. Tigesiklin tedavi süresi ortalama 12 gündü.
13. Tigesiklin hastaların %95.6'sına yükleme dozu olmadan 12 saat arayla 1 mg/kg/doz ya da 50 mg/doz olarak uygulanmıştı.
14. Tigesiklin tedavisine %61.6 klinik yanıt, %65 akut faz reaktanı yanıtı alındığı ve tigesiklinle %56.8 oranında mikrobiyolojik eradikasyon sağlandığı görüldü.
15. Acinetobakter enfeksiyonlarında tigesiklin ile %75 oranında mikrobiyolojik eradikasyon sağlandığı ve %66.7 oranında klinik yanıt alındığı görüldü.
16. Tigesiklin tedavisi ile sepsiste %52.9, febril nötropeni, hastane kaynaklı pnömoni, komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu ve komplike intraabdominal enfeksiyonlarda yaklaşık %70 düzeyinde klinik yanıt alındı.

Aynı doz modelleri kullanılan farklı alan enfeksiyonlarında tigesikline olan klinik yanıt oranları karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

17. Ampirik/kurtarma tedavisi olarak tigesiklin tedavisi başlanan hastalarla kültür sonucuna göre tigesiklin tedavisi başlanan hastalar arasındaki klinik yanıt oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).
18. Monoterapi olarak tigesiklin tedavisi başlanan hastalarla kombine terapi olarak tigesiklin tedavisi başlanan hastalar arasındaki klinik yanıtlar karşılaştırıldığında anlamlı farklı saptanmadı (p>0.05).
19. Tigesiklin ile klinik yanıtın başarılı olduğu hastalar ile yanıt alınamayan hastalar karşılaştırıldığında tedavi sürelerinde anlamında fark saptanmadı (p>0.05).
20. Tigesiklin tedavisi sonrası hastaların %2.2'sinde gastrointestinal sistem semptomları görüldü ve bir hastada tedavi kesildi.
21. Hastaların %2.2'sinde tedavi altında tigesikline direnç gelişimi gözlendi.
22. Çalışmamızda tigesiklinin çoğunlukla, altta yatan ciddi kronik hastalıkları, enfeksiyon gelişimine yol açacak bir çok predispozan faktörü ve uzun süreli hastane yatışları olan, öncesinde çoklu ve uzun süreli geniş spektrumlu birçok antimikrobiyal ajanla tedavi almış, diğer tedavilere yanıtsız şiddetli enfeksiyonu olan yüksel mortalite riski olan çocuklara uygulandığı görüldü.
23. Çoğul ilaç direnci olan gram-negatif bakterilerin ilişkili ciddi enfeksiyonu olan çocuk hastalarda kurtarma tedavisi olarak, diğer ajanlarla birlikte ya da monoterapi olarak uygulanan tigesiklin iyi tolere edildiği ve laboratuar ve klinik olarak iyi yanıt alındı.
24. Pediatrik yaş grubunda tigesiklin kullanımına çalışmalar kısıtlı olduğu için klinisyenlerin pediatrik tigesiklin kullanımına ilişkin sonuçlarını bildirmeleri önemlidir.
25. Çocuklarda farklı alan enfeksiyonlarında ve farklı yaş gruplarında uygun tigesiklin dozu, etkinliği ve tedavi süresini için çok merkezli prospektif, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. ULUSOY S. Tigesiklin. ANKEM Derg. 2006;20:117-9.
2. TASOVA Y. Tetrasiklinden Tigesikline. ANKEM Derg. 2010;24:36-44.
3. Nuran SALMAN. Yeni Antibiyotikler. Çocuklarda Antibiyotik Kullanım İlkeleri & Antibiyotikler. 2015. p. 124-5.
4. Ozdemir OZKAN, Melda SINIRTAS, Cuneyt OZAKIN. Gram Negatif Bakterilerde Tigesiklin Duyarlılığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2011;41:42-5.
5. Ferit Kuşcu, Ediz Tütüncü, Meral Uslu, Yunus Gürbüz, Gönül Gülen, İrfan Şencan. Çoğul Antibiyotik Dirençli Acinetobacter baumannii İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test® Yöntemiyle Araştırılması. Klimik Dergisi. 2009;22:48- 51.
6. ÇİLLİ A. Toplumda gelişen pnömonide tigesiklin kullanımı. Tüberküloz ve Toraks Derg. 2013;61:155-61.
7. COKCA F, Willke TOPCU A. Tetrasiklinler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2017. p. 308-11.
8. USLUER G. Tetrasiklinler ve Kloramfenikol. ANKEM Derg. 2007;21:45-51.
9. Ye S, Zhang C, Lin S. Preliminary experience with tigecycline treatment for severe infection in children. European journal of pediatrics. 2018;177 (10):1489-96.
10. Lenk C. Off-label drug use in paediatrics: a world-wide problem. 2012;13 (7):878-84.
11. Tigecycline (Tygacil degrees) and serious infections in children. Prescrire international. 2016;25 (173):178.
12. Shen F, Han Q, Xie D, Fang M, Zeng H, Deng YJIJoID. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. 2015;39:25-33.

13. Antachopoulos C, Iosifidis E, Roilides E, Violaki A, Volakli E, Michalopoulou E, et al. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2016;6 (2):123-8.

14. Dinleyici EC, Yargic ZA, Bor O, Kiremitci A, Durmaz G. Tigecycline treatment of multi-drug-resistant Corynebacterium jeikeium infection in a child with relapsing and refractory acute lymphoblastic leukemia. Pediatric blood & cancer. 2010;55 (2):349-51.

15. Kara M, Sütçü M, Aktürk H, Türel Ö, Törün SH, Karapınar BA, et al. Ciddi Hastalığı Olan Çocuklarda Tigesiklin Kurtarma Tedavisi. 2018;27(2):251-99

16. Curebal B, Dalgic N, Bayraktar B. Intraventricular tigecycline for the treatment of shunt infection: a case in pediatrics. 2018;23 (2):247-50.

17. Song Y, Hu L, Shu Q, Ye J, Liang J, Chen X, et al. Tigecycline salvage therapy for critically ill children with multidrug-resistant/extensively drug-resistant infections after surgery. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2018;75:82-8.

18. Peng C, Wang X, Zhang J, Jiang Y, Hou XJGp. Tigecycline application in a 3-month-old infant with multiple drug resistant Klebsiella pneumonia: a case report. 2018;10 (1):25.

19. Myojin S, Fukuoka K, Kanemaru A, Baba S, Okamoto Y, Suzuki H, et al. Chronic otitis media caused by Mycobacterium abscessus spp. massiliense treated with tigecycline in a 10-year-old child. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2018;74:10-2.

20. Lin S, Zhang C, Ye S. Preliminary experience of tigecycline treatment for infection in children with hematologic malignancies. International journal of clinical pharmacy. 2018;40 (5):1030-6.

21. Lin S, Liang L, Zhang C, Ye S. Preliminary experience of tigecycline treatment in critically ill children with ventilator-associated pneumonia. The Journal of international medical research. 2018:300060518760435.

22. Özdemir H, Tapısız A, Ciftçi E, Ince E, Mokhtari H, Güriz H, et al. Successful treatment of three children with post-neurosurgical multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis. 2010;38 (3):241-4.

23. Zeng J, Zhang L, Gao M, Wu J, Wu H, Chen J, et al. Tigecycline treatment in an infant with extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia. 2017;61:23-6.

24. Green DA, Srinivas N, Watz N, Tenover FC, Amieva M, Banaei N. A Pediatric Case of New Delhi Metallo-β-Lactamase-1–Producing Enterobacteriaceae in The United States. 2013;32 (11):1291-4.

25. Hurtado IC, Trujillo M, Restrepo A, Garces C, Tamayo C, Mesa JG. [Experience with tigecycline compassionate use in pediatric patients infected with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae]. Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia. 2012;29 (3):317-21.

26. Lin YS, Hung MH, Chen CC, Huang KF, Ko WC, Tang HJ. Tigecycline salvage therapy for necrotizing fasciitis caused by Vibrio vulnificus: Case report in a child. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi. 2016;49 (1):138-41.

27. Trabelsi B, Trifa M, Ben Khalifa S. Tigecycline-based therapy for glycopeptide-resistant Enterococcus faecium infection in a pediatric intensive care unit. La Tunisie medicale. 2016;94 (6):336-7.

28. Emiroglu M, Alkan G, Turk Dagi H. Tigecycline Therapy in an Infant for Ventriculoperitoneal Shunt Meningitis. Pediatrics. 2017;139 (1).

29. Tugcu D, Turel O, Aydogan G, Akcay A, Salcioglu Z, Akici F, et al. Successful treatment of multiresistant Achromobacter xylosoxidans bacteremia in a child with acute myeloid leukemia. Annals of Saudi medicine. 2015;35 (2):168-9.

30. Kanik-Yuksek S, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Gulhan B, Sayed-Oskovi H, Kara A, et al. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia treated with tigecycline in two pediatric burn patients. The Pediatric infectious disease journal. 2015;34 (6):677.

31. Natrajsetty HS, Vijayalakshmi IB, Narasimhan C, Manjunath CN. Purulent pericarditis with quadruple valve endocarditis. The American journal of case reports. 2015;16:236-9.

32. Iwanaga K, Carter ER. Mycobacterium abscessus complex lung infection in a toddler with a tracheostomy. Pediatric pulmonology. 2014;49 (3):296-8.

33. De Luca M, Angelino G, Carducci FIC, Martino A, Bernardi S, Bernaschi P, et al. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection in children. 2011;2011:bcr0220113807.

34. Polat M, Ozkaya-Parlakay A. Tigecycline salvage therapy for ventriculoperitoneal shunt meningitis due to extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii. European journal of pediatrics. 2019;178 (1):117-8.

35. Jaspan HB, Brothers AW, Campbell AJ, McGuire JK, Browd SR, Manley TJ, et al. Multidrug-resistant Enterococcus faecium meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. 2010;29 (4):379.

36. Foresti S, Di Bella S, Rovelli A, Sala A, Verna M, Bisi L, et al. Tigecycline Lock Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by KPC-Producing Klebsiella pneumoniae in Two Pediatric Hematological Patients. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59 (12):7919-20.

37. Özdemir H, Çiftçi E, Karbuz A, Oktay G, Aysev D, Yavuz G, et al. Successful treatment of multidrug-resistant Escherichia coli bacteremia with tigecycline in an acute myeloid leukemia child. 2012;54 (1):59.

38. Zhu ZY, Yang JF, Ni YH, Ye WF, Wang J, Wu MLJAP. Retrospective analysis of tigecycline shows that it may be an option for children with severe infections. 2016;105 (10):e480-e4.

39. Winau F, Westphal O, Winau RJM, Infection. Paul Ehrlich. 2004;6 (8):786-9.

40. Domagk G. Ein beitrag zur chemotherapie der bakteriellen infektionen. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1935;61 (07):250-3.

41. AYAZ C. Penisilinler. Turkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics. 2017;10 (1):39-42.

42. Fleischmajer D. Tetrasiklinler: Antibiyotik dısı özellikleri ve klinik uygulamaları. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006;3:90-6.

43. ULUSOY S. Tigesiklin ve Toplumda Gelişen Pnömoni. Flora. 2013:155-60.

44. Guardabassi L, Dijkshoorn L, Collard J-M, Olsen J, Dalsgaard AJJomm. Distribution and in-vitro transfer of tetracycline resistance determinants in clinical and aquatic Acinetobacter strains. 2000;49 (10):929-36.

45. Nursel C. Tigesiklin. ANKEM Derg. 2007;21:29-33.

46. Projan S. Preclinical pharmacology of GAR- 936, a novel glycylcycline antibacterial agent. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology. 2000;20 (9P2):219S-23S.

47. Manolya ACAR, Nuran SALMAN. Yeni Antibiyotikler. Cocuk Dergisi. 2015;15:99-103.

48. Peterson LRJIjoaa. A review of tigecycline; the first glycylcycline. 2008;32:S215-S22.

49. Eliopoulos GM, Eliopoulos GM, Roberts MCJCid. Tetracycline therapy: update. 2003;36 (4):462-7.

50. Stein GE, Craig WAJCid. Tigecycline: a critical analysis. 2006;43 (4):518-24.

51. Bhattacharya M, Parakh A, Narang M. Tigecycline. Journal of postgraduate medicine. 2009;55 (1):65-8.

52. Lipshitz J, Kruh J, Cheung P, Cassagnol MJJocg. Tigecycline-induced pancreatitis. 2009;43 (1):93.

53. Hung WY, Kogelman L, Volpe G, Iafrati M, Davidson LJIjoaa. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. 2009;34 (5):486-9.

54. YÖRÜK F, Tetrasiklinler ve Tigesiklin. Turkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics 2017;10 (1):75-80.

55. Maximova N, Zanon D, Verzegnassi F, Granzotto M. Neutrophils Engraftment Delay During Tigecycline Treatment in 2 Bone Marrow–transplanted Patients. 2013;35 (1):e33-e7.

56. Food, Food DAJU, Drug Administration SS, MD. FDA drug safety communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning. 2017.

57. Purdy J, Jouve S, Yan JL, Balter I, Dartois N, Cooper CA, et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study. 2012;34 (2):496-507.

58. Pratheep R, Ray S, Mukhopadhyay K, Gautam V, Shafiq N, Dutta S, et al. First Case Report of Intraventricular Tigecycline in a Neonate With Extensively Drug-resistant Acinetobacter baumannii Ventriculitis. The Pediatric infectious disease journal. 2019;17 (2):980-12.

59. Du X, Fu Y, Yu Y. Tigecycline treatment of infection caused by KPC-producing Escherichia coli in a pediatric patient. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2013;12:19.

60. Prot-Labarthe S, Youdaren R, Benkerrou M, Basmaci R, Lorrot M. Pediatric Acute Pancreatitis Related to Tigecycline. 2010;29 (9):890-1.

61. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug- resistant, extensively drug- resistant and pandrug- resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. 2012;18 (3):268-81.

62. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, Korber-Irrgang B, von Eiff C, et al. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multidrug-resistant pathogens, in Germany. European journal of

clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2011;30 (9):1095-103.

63. Xu A, Zheng B, Xu YC, Huang ZG, Zhong NS, Zhuo C. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2016;22 Suppl 1:S1-8.

64. 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. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2015;14:53.

65. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. 2008;46 (2):155-64.

66. Control CfD, Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013: Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and …; 2013.

67. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R, Program PE, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in children, United States, 1999–2012. 2015;21 (11):2014.

68. Kehl SC, Dowzicky MJ. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. Journal of clinical microbiology. 2015;53 (4):1286-93.

69. Giammanco A, Cala C, Fasciana T, Dowzicky MJ. Global Assessment of the Activity of Tigecycline against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens between 2004 and 2014 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. mSphere. 2017;2 (1).

70. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou KJIjoaa. Acinetobacter baumannii: a universal threat to public health? 2008;32 (2):106-19.

71. Arman D. Challanges with gram negative bacteria in intensive care unit. 2009;23:148-56.

72. Dizbay M, Altuncekic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from ventilator-associated pneumonia. International journal of antimicrobial agents 2008;32 (1):29-32.

73. Tucker H, Wible M, Gandhi A, Quintana A. Efficacy of intravenous tigecycline in patients with Acinetobacter complex infections: results from 14 Phase III and Phase IV clinical trials. Infection and drug resistance. 2017;10:401-17.

74. Aimsaad L, Diraphat P, Diraphat P, Utrarachkij F, Utrarachkij F, Thunyaharn S, et al. Epidemiological characteristics of Acinetobacter baumannii infections at Phramongkutklao Hospital. 2009.

75. Bier KES, Luiz SO, Scheffer MC, Gales AC, Paganini MC, do Nascimento AJ, et al. Temporal evolution of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Curitiba, southern Brazil. 2010;38 (4):308-14.

76. Buccoliero G, Morelli E, Lonero G, Romanelli C, Resta F, Pisconti SJLiimrpde, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive. Rapid spread of multiresistant Acinetobacter baumannii isolates in intensive care units (ICUs) and in vitro activity of colistin and tigecycline. 2012;20 (4):296-8.

77. Li J, Yang X, Chen L, Duan X, Jiang Z. In Vitro Activity of Various Antibiotics in Combination with Tigecycline Against Acinetobacter baumannii: A Systematic Review and Meta-Analysis. Microbial drug resistance (Larchmont, NY). 2017;23 (8):982-93.

78. Nordmann P, Naas T, Poirel LJEid. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 2011;17 (10):1791.

79. Qi Y, Wei Z, Ji S, Du X, Shen P, Yu YJJoAC. ST11, the dominant clone of KPC-producing Klebsiella pneumoniae in China. 2010;66 (2):307-12.

80. Tzouvelekis L, Markogiannakis A, Psichogiou M, Tassios P, Daikos GJCmr. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. 2012;25 (4):682-707.

81. Lorenzoni VV, Rubert FDC, Rampelotto RF, Horner R. Increased antimicrobial resistance in Klebsiella pneumoniae from a University Hospital in Rio Grande do Sul, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2018;51 (5):676-9.

82. Jafari Z, Harati AA, Haeili M, Kardan-Yamchi J, Jafari S, Jabalameli F, et al. Molecular Epidemiology and Drug Resistance Pattern of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Isolates from Iran. Microbial drug resistance (Larchmont, NY). 2019;25 (3):336-43.

83. Villegas MV, Pallares CJ, Escandon-Vargas K, Hernandez-Gomez C, Correa A, Alvarez C, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. PloS one. 2016;11 (4):e0154092.

84. Silva-Sanchez J, Reyna-Flores F, Velazquez-Meza ME, Rojas-Moreno T, Benitez-Diaz A, Sanchez-Perez A, et al. In vitro activity of tigecycline against extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and MRSA clinical isolates from Mexico: a multicentric study. 2011;70 (2):270-3.

85. Azzab MM, El-Sokkary RH, Tawfeek MM, Gebriel MG. Multidrug-resistant bacteria among patients with ventilatorassociated pneumonia in an emergency intensive care unit, Egypt. Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit. 2017;22 (12):894-903.

86. Karaiskos I, Giamarellou HJEoop. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. 2014;15 (10):1351-70.

87. Sethaphanich N, Santanirand P, Rattanasiri S, Techasaensiri C, Chaisavaneeyakorn S, Apiwattanakul N. Pediatric extended spectrum beta-lactamase infection: Community-acquired infection and treatment options.

Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2016;58 (5):338-46.

88. Iosifidis E, Farmaki E, Nedelkopoulou N, Tsivitanidou M, Kaperoni M, Pentsoglou V, et al. Outbreak of bloodstream infections because of Serratia marcescens in a pediatric department. 2012;40 (1):11-5.

89. De Vries JJ, Baas WH, Van der Ploeg K, Heesink A, Degener JE, Arends JP, et al. Outbreak of Serratia marcescens colonization and infection traced to a healthcare worker with long-term carriage on the hands. 2006;27 (11):1153-8.

90. Garcia-Cabrera E, Jimenez-Mejias M, Navarro MG, Gómez-Gómez M, Ortiz-Leyba C, Cordero E, et al. Superinfection during treatment of nosocomial infections with tigecycline. 2010;29 (7):867-71.

91. Ulu-Kilic A, Alp E, Altun D, Cevahir F, Kalin G, Demiraslan H. Increasing frequency of Pseudomonas aeruginosa infections during tigecycline use. Journal of infection in developing countries. 2015;9 (3):309-12.

92. Looney WJ, Narita M, Mühlemann KJTLid. Stenotrophomonas maltophilia: an emerging opportunist human pathogen. 2009;9 (5):312-23.

93. Alqahtani JM. Emergence of Stenotrophomonas maltophilia nosocomial isolates in a Saudi children's hospital. Risk factors and clinical characteristics. Saudi medical journal. 2017;38 (5):521-7.

94. Sader HS, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Mendes RE, Jones RNJIjoaa. Tigecycline antimicrobial activity tested against clinical bacteria from Latin American medical centres: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011–2014). 2016;48 (2):144-50.

95. Kim W-Y, Moon J-Y, Huh JW, Choi S-H, Lim C-M, Koh Y, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients. 2016;11 (3):e0150642.

96. Reygaert WCJT, management cr. Antibiotic optimization in the difficult-to-treat patient with complicated intra-abdominal or complicated skin and skin structure infections: focus on tigecycline. 2010;6:419.

97. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2005;56 (4):611-4.

98. Towfigh S, Pasternak J, Poirier A, Leister H, Babinchak TJCM, Infection. A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. 2010;16 (8):1274-81.

99. Ray L, Levasseur K, Nicolau DP, Scheetz MHJAoP. Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with Acinetobacter baumannii cerebritis. 2010;44 (3):582-6.

100. Dandache P, Nicolau DP, Sakoulas GJIDiCP. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae meningitis. 2009;17 (1):66-8.

101. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJJJoAC. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. 2006;58 (6):1221-9.

102. Schwab KS, Hahn-Ast C, Heinz WJ, Germing U, Egerer G, Glasmacher A, et al. Tigecycline in febrile neutropenic patients with haematological malignancies: a retrospective case documentation in four university hospitals. Infection. 2014;42 (1):97-104.

103. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach EJCid. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. 2008;46 (4):567-70.

104. Daly MW, Riddle DJ, Ledeboer NA, Dunne WM, Ritchie DJJPTJoHP, Therapy D. Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by carbapenemase- producing Klebsiella pneumoniae. 2007;27 (7):1052-7.

105. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens. 2012;56 (4):2108-13.

106. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. 2014;32 (14):1463-71.

107. Cheng A, Chuang Y-C, Sun H-Y, Sheng W-H, Yang C-J, Liao C-H, et al. Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia: a multicenter prospective observational study. 2015;43 (6):1194-204.

108. Montravers P, Dupont H, Bedos J-P, Bret PJIcm. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. 2014;40 (7):988-97.

109. Tumbarello M, Viale P, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Viscoli CJJoAC. Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study—authors' response. 2015;70 (10):2922-.

110. Bassetti M, Poulakou G, Giamarellou H. Is there a future for tigecycline? : Springer; 2014.

111. Mouloudi E, Massa E, Piperidou M, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, et al., editors. Tigecycline for treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections after liver transplantation in the intensive care unit: a 3-year study. Transplantation proceedings; 2014: Elsevier.

112. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent J-M, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. 2007;35 (6):1493-8.

113. Tugcu D, Turel O, Aydogan G, Akcay A, Salcioglu Z, Akici F, et al. Successful treatment of multiresistant Achromobacter xylosoxidans bacteremia in a child with acute myeloid leukemia. 2015;35 (2):168-9.

114. Bodmann K-F, Heizmann WR, Von Eiff C, Petrik C, Löschmann P-A, Eckmann CJC. Therapy of 1,025 severely ill patients with complicated infections in a German multicenter study: safety profile and efficacy of tigecycline in different treatment modalities. 2012;58 (4):282-94.

115. Dixit D, Madduri RP, Sharma R. The role of tigecycline in the treatment of infections in light of the new black box warning. Taylor & Francis; 2014.

116. Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu YJAa, chemotherapy. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. 2011;55 (3):1162-72.

117. Routsi C, Kokkoris S, Douka E, Ekonomidou F, Karaiskos I, Giamarellou HJIjoaa. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections. 2015;45 (1):90-3.

118. Gilson M, Moachon L, Jeanne L, Dumaine V, Eyrolle L, Morand P, et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature. 2008;40 (8):681-3.

119. Marshall SRJHP. Tigecycline-induced pancreatitis. 2009;44 (3):239-41.

120. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2011;11 (11):834-44.