



# Ciddi Hastalığı Olan Çocuklarda Tigesiklin Kurtarma Tedavisi

## Salvage Use of Tigecycline for Severely Ill Children

Manolya Kara<sup>1</sup>, Murat Sütçü<sup>1</sup>, Hacer Aktürk<sup>1</sup>, Özden Türel<sup>2</sup>, Selda Hançerli Törün<sup>1</sup>, Bahar Akgün Karapınar<sup>3</sup>, Gürkan Atay<sup>4</sup>,  
Nezahat Gürler<sup>3</sup>, Nuran Salman<sup>1</sup>, Ayper Somer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Giriş:** Tigesiklin çok ilaca dirençli ve genişletilmiş ilaç direnci olan gram-negatif bakterilere karşı geniş antimikrobiyal etki spektrumu göstermektedir. Çocuklarda kullanımı onaylanmamış olmakla birlikte hekimler zorunlu hallerde kurtarma tedavisi olarak tigesiklin kullanmaktadırlar.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada Ocak 2011-Mart 2016 tarihleri arasında iki üniversite hastanesinin pediatri kliniklerinde en az 48 saat süre ile tigesiklin tedavisi verilmiş çocuk hastalar geriye dönük incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortancası 96 (1-192) ay olan 24 (13 kız, %54.2) hasta dahil edildi. Tigesiklin tedavisi; ventilatör ilişkili pnömoni (n= 10, %41.7), kan akımı enfeksiyonu (n= 7, %29.2), kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu (n= 1, %4.2), komplike cilt yumuşak doku enfeksiyonu (n= 1, %4.2) nedeni ile ve ampirik (n= 5, %20.8) olarak başlanmıştır. En sık izole edilen mikroorganizma *Acinetobacter baumannii* (n= 13, %54.2) idi. Diğer etkenler sırası ile *Klebsiella* spp. (n= 4, %16.6), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (n= 1, 4.2%) ve *Leptospira* spp. (n= 1, 4.2%) olarak saptandı. Hastaların tamamına tigesiklin kombinasyon tedavisi verildi; en sık tercih edilen kombinasyon tigesiklin + kolistin (n= 10, %41.7) idi. Birer (%4.2) hastada tedavi sırasında transaminaz yükselmesi ve kolestatik sarılık gelişti. Mortalite oranı %45.8 idi. Hasta yaşı ile mortalite arasında negatif korelasyon saptandı (p= 0.006).

**Sonuç:** Tigesiklin, ciddi hastalığı olan çocukların kurtarma tedavisinde tolere edilebilir yan etki profili ile tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, kurtarma tedavisi, tigesiklin

### Abstract

**Objective:** Tigecycline has a wide spectrum antimicrobial activity including multi-drug resistant and extended drug resistant nosocomial Gram-negative bacteria. Although its pediatric use has not been approved, clinicians are sometimes obligated to choose tigecycline as salvage therapy. In this study, we present our clinical experience regarding tigecycline use in children.

**Material and Methods:** This was a retrospective study of children who had been given tigecycline therapy at least 48 consecutive hours of duration in the pediatric departments of two tertiary-centers from January 2011 to March 2016.

**Results:** Twenty four patients (13 female, 54.2%) with median age of 96 months (1-192) were enrolled. Tigecycline was started for ventilator associated pneumonia (n= 10, 41.7%), blood stream infection (n= 7, 29.2%), catheter related infection (n= 1, 4.2%), complicated skin soft tissue infection (n= 1, 4.2%) and empirically (n= 5, 20.8%). The most common isolated pathogen was *Acinetobacter baumannii* (n= 13, 54.2%). Other pathogens were *Klebsiella* spp. (n= 4, 16.6%), methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, (n= 1, 4.2%) and *Leptospira* spp. (n= 1, 4.2%). All of the patients had tigecycline combination therapy. The most common combination was tigecycline + colistin (n= 10, 41.7%). Two patients (8.3%) had mild adverse events. The mortality rate was 45.8%. There was negative correlation between the age of patients and mortality rate (p= 0.006).

**Conclusion:** Tigecycline may be used in critically ill children as salvage therapy with considerably mild side effects.

**Keywords:** Children, salvage therapy, tigecycline

### Yazışma Adresi / Correspondence Address

**Manolya Kara**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

**E-mail:** manolya\_kara@yahoo.com

©Telif Hakkı 2018  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric  
Infectious Diseases Society -Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org

## Giriş

Bir bakteriyostatik glisilsiklin olan tigesiklin, bir minosiklin türevidir. Ribozom üzerinde 30s alt birimine bağlanır ve bakteriyel senteze etki eder (1). Tigesiklin %90 minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)'nu 16 µg/mL dozunda göstererek hafif düzeyde aktivite sergilediği *Pseudomonas* türleri dışındaki çoklu ilaç direncine sahip suşlar dahil olmak üzere, birçok gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmaya karşı geniş spektrum in vitro aktivite sergilemektedir (2,3). Ayrıca *Morganella*, *Proteus* ve *Providencia* türleri haricinde, nispeten iyi anaerobik kapsama sahiptir. Patojenlerin direnç mekanizmalarının çoğundan etkilenmediğinden oldukça güçlü bir kemoterapötik ajandır. Komplike cilt-yumuşak doku enfeksiyonları (CYDE), komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (İAE) ve toplum-araçlı pnömoni (TAP) tedavisi için yetişkinlerde onaylanmış olsa da, güvenliliği ve etkinliği ortaya koyulmadığından tigesiklinin 18 yaşından küçük hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (1,4-7). Ancak özellikle çoklu ilaç dirençli (ÇİD) ve yaygın ilaç dirençli (YİD) nozokomiyal gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlara sahip hastalar olmak üzere seçilmiş hastalarda tigesiklin kullanımı zorunlu olabilir (7,8). Pediatrik hastalarda tigesiklin kullanımına ilişkin literatürde nispeten az miktarda veri vardır ve bunlar büyük oranda izole olgu raporlarından gelmektedir (8-13). Mevcut literatürü değerlendirmek ve deneyimimizle literatüre katkı sağlamak için, ülkemizde iki ayrı üçüncü basamak merkezde tigesiklin ile tedavi edilmiş olan hastalarımızın geriye dönük bir analizini gerçekleştirdik.

## Gereç ve Yöntemler

### Demografik ve Klinik Veriler

Bu çalışmada Ocak 2011 ila Mart 2016 tarihleri arasında iki adet üçüncü basamak merkezin pediatri bölümlerinde tigesiklin tedavisi almış hastalar retrospektif olarak incelendi.

En az ardışık 48 saat boyunca tigesiklin tedavisi verilmiş olan 0-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Başlıca enfeksiyonlar ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), kateter ilişkili enfeksiyonlar (KİE), kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), komplike CYDE ve sepsisi içermiştir. Tigesiklin tedavisi, halihazırda geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi verilmiş ancak klinik iyileşme görülmemiş seçilmiş olgularda ampirik olarak başlatılmıştır.

Hasta çizelgeleri gözden geçirilmiş ve demografikler, medikal rahatsızlıklar ve tigesiklin uygulama rejimine ilişkin veriler kaydedilmiştir. Altta yatan kronik bozukluklar, tigesiklin kullanımını gerektiren enfeksiyon çeşidi, hastaneye yatış ile tigesiklin tedavisinin başlangıcı arasındaki zaman farkı, sorumlu patojen, kültür sonucu pozitif örnekler, antibiyotik duyarlılık sonuçları, daha önce kullanılan antibiyotik çeşitleri ve tedavi süresi, tigesiklin kullanma sebebi (inatçı enfeksiyon/relaps/ klinik başarısızlık) tigesiklin tedavi dozu ve süresi, tigesiklin ile kombine edilen

diğer antibiyotikler, advers etkiler (bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, karın ağrısı, hipertansiyon, akut pankreatit, anemi, döküntü, somnolans, insomni, karaciğer enzimlerinde artış, böbrek yetmezliği ve diğerleri) mikrobiyolojik ve klinik sonuçları içeren detaylı bir anket formu toplanmıştır.

### Laboratuvar Değerlendirmesi

Laboratuvar değerlendirmeleri tedavi boyunca talep edilen tam kan sayımı, karaciğer transaminazları, böbrek fonksiyonu testleri, serum amilaz ve lipaz düzeyleri, protrombin zamanı (PZ), uluslararası normalize oran (UNO) ve aktive kısmi tromboplastin zamanı (AKTZ) ölçümlerini içermiştir. Alınan periferik ve kateter kanı örneklerinin, trakeal aspirat materyalinin veya başka vücut sıvılarının mikrobiyolojik kültür raporları antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları ile birlikte kaydedilmiştir.

Ocak 2011 ila Ocak 2016 tarihleri arasında hastaların trakeal aspirat örnekleri ve kan örnekleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında analiz edilmiştir. Alt solunum yolu örneklerinin gram preparatları mikroskopik olarak değerlendirilmiş sonrasında kan agarı, çikolata agar ve Mac Conkey agar ortamlarına ekim yapılmıştır. Kan ve çikolata agarları %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda ve Mc Conkey agarı normal atmosferde 37°C'de 24-48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Kan kültürleri BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) sistemi ile analiz edilmiştir. Pozitif sinyaller alınması halinde %5 koyun kanı agarı veya çikolata agara ekim yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tavsiyelerine göre gerçekleştirilmiş ve yorumlanmıştır (14). *Staphylococcus aureus* için metisilin direncini belirlemek amacıyla Cefoxitin disk difüzyon testi (30 µg, Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Tigesiklin için MİK analizi E-testi (BioMérieux, Fransa) ile yapılmış ve sonuçlar CLSI sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir. Tigesiklin duyarlılığı duyarlı (0.5-4 µg/mL), orta düzeyde duyarlı (MİK değeri 4-8 µg/mL arasında) ve dirençli (MİK değeri >16 µg/mL) şeklinde sınıflandırılmıştır.

### Tanım

ÇİD üç ya da daha fazla antimikrobiyal kategoride en az bir ajana edinilmiş hassasiyetsizlik için kullanılırken, YİD terimi iki ya da daha az antimikrobiyal kategori hariç tümünde en az bir ajana hassasiyetsizlik şeklinde tanımlanmıştır (yani bakteriyel izolatların yalnızca bir ya da iki kategoride duyarlı kalması) (15). Mikrobiyolojik sonuç belirtilen kültürün negatif olması için gereken tedavi süresi şeklinde tanımlanmıştır. Klinik sonuç hastanın tigesiklin tedavisi bitimindeki durumunu ifade etmekte olup genellikle sağkalım veya ölüm olarak kabul edilmiştir.

### İstatistikler

Verilerin istatistiksel analizi, sosyal bilimler için istatistik paketi (SPSS) Windows versiyonu 21.0 (SPSS 21.0, SPSS Inc. USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya medyan yaşı 96 ay (aralık, 1-192 ay) olan 24 hasta (13 kız, %54.2) dahil edilmiştir. Hastaların detaylı analizi Tablo 1'de özetlenmektedir. Tigesiklin tedavisinin başlatılmasından önceki medyan hospitalizasyon süresi 27 gündür (aralık, 7-162 gün). Tigesiklin, ÇİD veya YİD patojen ilişkili enfeksiyonlar için seçilmiştir. Bunlardan 10 (%41.7) hastada VİP, 7 (%29.2) hastada KDE, 1 (%4.2) hastada KİE ve 1 (%4.2) hastada CYDE bulunmaktadır. Beş (%20.8) hastada tigesiklin ampirik olarak başlatılmıştır.

Hastalar tigesiklin kullanımından önce farklı rahatsızlıklar için hastaneye yatırılmışlardır. Yedi (%29.2) hastada malignite bulunmaktadır [opere edilmiş beyin tümörü (n= 3, %12.5), akut miyelositik lösemi (n= 2, %8.3), Ewing sarkomu (n= 1, %4.2) ve lenfoma (n= 1, %4.2)]. Üç (%12.5) hasta transplantasyon öyküsüne sekonder bağışıklık baskılayıcı tedavi almaktadır [karaciğer nakli (n= 2, %8.3) ve ağır kombine bağışıklık yetmezliği ve kemik iliği nakli (n= 1, %4.2)]. Diğer hastaneye yatış nedenleri arasında konjenital kalp hastalığı (n= 1, %4.2), tip 1 diabetes mellitus (n= 1, %4.2), travma (n= 2, %8.3), glikojen depolama hastalığı (n= 1, %4.2), kronik nörolojik bozukluk [miyopati (n= 1, %4.2), serebral palsi (n= 1, %4.2) ve perinatal asfiksi (n= 1, %4.2)], ensefalit (n= 2, 8.3%), leptospiroz (n= 1, %4.2), prematürite (n= 1, %4.2) ve uzamış ateş (n= 1, %4.8) bulunmaktadır.

Olguların %79.1'inde sorumlu patojen ya ÇİD ya da YİD nozokomiyal gram-negatif bakteridir. En sık izole edilen patojen, 13 (%54.2) hastada tespit edilen *Acinetobacter baumannii* olmuştur. YİD *A. baumannii* oranı %92.3 (n= 12)'dür (MİK değerleri Tablo 1'de gösterilmektedir). Diğer patojenler *Klebsiella* türlerini [*Klebsiella oxytoca* ve *Klebsiella pneumoniae*, (n= 4, %16.6), tümü YİD], metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA, n= 1, %4.2) ve *Leptospira* türlerini (n= 1, %4.2) içermiştir. Tigesiklin tedavisinin ampirik olarak başlandığı 5 (%20.8) hastada altta yatan patojen tespit edilememiştir. MİK değerleri 13 hasta için toplanmıştır. Bunlardan 5 (%38.4) *A. baumannii* izolatında tigesikline orta düzeyde duyarlılık tespit edilmiştir.

Belgelenmiş *A. baumannii* enfeksiyonları olan hastalarda mortalite oranı %54.5 (n= 6) bulunmuştur. İzole edilen patojenin mortalite üzerindeki etkisi bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir. Medyan tedavi süresi 9 gün (aralık, 2-25 gün) olmuştur. Hastalara 1 mg/kg/dozu (n= 8, %33.3) veya 1.2 mg/kg/dozu (n= 16, %66.7) verilmiş olup; günde iki defa maksimum 50 mg tigesiklin dozu uygulanmıştır. Hastalardan hiçbirine tedavinin yükleme dozu verilmemiştir. Tigesiklinden önce karbapenemler (n= 14, %70.8), antipsödomonal penisilinler (n= 5, %20.8), florokuinolonlar (n= 5, %20.8) ve kolistin (n= 4, %16.6) dahil olmak üzere hastalara birçok geniş spektrumlu antibiyotik verilmiştir.

Tüm hastalar farklı kombinasyon tedavisi rejimleri kullanmıştır. On altı (%66.6) hasta ikili kombinasyon alırken, 8 (%33.3) hasta çoklu-ilaç kombinasyonu kullanmıştır. En sık

tercih edilen kombinasyon tigesiklin + kolistin (n= 10, %41.7) olmuştur. Üç (%12.5) hastaya tigesiklin + kolistin + ampisilin sulbaktam verilirken, 2 (%8.3) hastaya tigesiklin + siprofloksasin tedavisi uygulanmıştır. Diğer kombinasyon rejimleri şunlardır: tigesiklin + seftriakson (n= 1, %4.2); tigesiklin + kolistin + rifampisin (n= 1, %4.2); tigesiklin + meropenem + kolistin (n= 3, %12.5); tigesiklin + kolistin + meropenem + amikasin (n= 1, %4.2); tigesiklin + kolistin + meropenem + amikasin (n= 1, %4.2); tigesiklin + siprofloksasin + linezolid (n= 1, %4.2). Bir (%4.2) hasta tigesiklin + kolistin + rifampisin + sefoperazon sulbaktam kombinasyon tedavisi almıştır. İkili kombinasyon tedavisi çoklu-ilaç kombinasyonu rejimi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Mikrobiyolojik sonuç alınana kadar geçen medyan süre 10 gün (aralık, 5-20 gün) olmuştur. İki (%8.3) hasta tedavi dozunun azaltılmasını gerektirmeyen hafif advers olaylar yaşamıştır. Bir (%4.2) hastanın karaciğer transaminazlarında artış gerçekleşmiş ve 1 (%4.2) hastada kolestatik sarılık gelişmiştir. Her iki olguda da tedavinin kesilmesiyle yan etkiler ortadan kalkmıştır ve her iki hasta sağ kalmıştır. Klinik sonuç bakımından, tigesiklin tedavisinin sonunda 13 (%54.2) hasta sağ kalmıştır. Hastaların medyan mortalite yaşı 86 aydır (aralık, 9-164 ay). Hastaların yaşı ve mortalite oranı arasında negatif korelasyon vardı (p= 0.006). Ölen hastalar (n= 11, %45.8) arasında, 4 (%16.6) hastada VİP, 4 (%16.6) hastada KDE ve 3 (%12.5) hastada sepsis bulunmaktadır. Enfeksiyon tiplerinin mortaliteye etkisi bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir.

## Tartışma

Penisilin 1929 yılında Sir Alexander Fleming tarafından keşfedilmesinden bu yana bilim adamları ve bakteriler arasında bir rekabet süregelmektedir. Yeni ilaçlar ortaya çıktıkça mikroorganizmalar da yeni direnç mekanizmaları kazanmışlardır. Maalesef, son yıllarda sadece az sayıda antibiyotik grubu keşfedilmiştir ve bunların çoğu mevcut olanların türevi şeklindedir. Tigesiklin, tetrasiklinin yarı-sentetik bir türevi olarak yaratılmış bir antibiyotiktir (11). Tetrasiklinler 1948'den beri yaygın şekilde kullanılıyor olmalarına rağmen, bakterilerin direnç kazanmasından ötürü klinik önemleri zaman içinde azalmıştır. Tigesiklinin özelliği, ribozomal korunma ve aktif protein dışarı akışı gibi bakteriyel direnç mekanizmalarından etkilenmemesini sağlayan yapısal özelliğinden gelmektedir (11,16).

"Food and Drug Administration (FDA)" tigesiklinin CYDE İAE ve TAP için klinik kullanımını yalnızca yetişkinlerde onaylamış olsa da 18 yaş altında yalnızca farklı bir seçenek bulunmaması halinde tercih edilebileceği belirtilmektedir (1,4). Maalesef, klinisyenler bazı durumlarda tigesiklini çocuklarda da kullanmak zorunda kalmaktadırlar ve endikasyon spektrumu çoğunlukla tavsiye edilenden daha geniş olmaktadır (1). Çalışmamızda, tigesiklin esasen VİP, KDE ve sepsis gibi etiket-dışı kullanım için tercih edilmiştir. Benzer şekilde, Losifidis ve arkadaşları tigesiklinin KDE, alt solunum yolu enfeksiyonları ve

Tablo 1. Hasta verilerinin özeti

Yaş (ay)/Cinsiyet	Primer hastalık	Enfeksiyon	İzolat	Doz (bid)	DT (gün)	TGCY öncesi antibiyotikler	CT	Mik-TGCY	MO (gün)	CO
190/K	Travma	KDE	<i>A. baumannii</i>	1 mg/kg	14	C-S, MER, AMK	CST	4	10	Sağkalım
182/K	Ewing sarkomu	kCYDE	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	12	CST, IPM, AMK	CST, RIF	1	30	Sağkalım
81/K	Lenfoma	KDE	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	2	MER	CST	0.5	-	Ölüm
62/E	Miyopati	VIP	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	14	C-S, AMK	CST	4	5	Sağkalım
118/K	Medulloblastoma	VIP	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	14	P-T, AMK	CST	4	-	Ölüm
13/K	Ensefalit	Sepsis	Ampirik	1 mg/kg	5	MER	CST	-	5	Sağkalım
37/E	Jüvenil polipozis	VIP	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	7	VAN, MER, CIP	CST	1	-	Ölüm
192/E	Perinatal asfeksi	VIP	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	10	A-S	CST, A-S	-	7	Sağkalım
122/E	Ensefalit	KDE	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	9	A-S, MER	CST, A-S	4	-	Ölüm
164/E	Leptospiroz	KDE	<i>Leptospira</i>	1 mg/kg	3	CEFTX, DOX	CEFTX	-	-	Ölüm
106/E	Medulloblastoma	VIP	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	8	P-T, AMK	CST, A-S	1	-	Ölüm
86/K	SCID + BMT	Sepsis	Ampirik	1 mg/kg	5	VN, MER, CIP, CST	CST	-	-	Ölüm
15/K	Uzun süreli ateş	Sepsis	Ampirik	1.2 mg/kg	4	VAN, CIP, AMK	CST	-	-	Ölüm
129/K	AML	Sepsis	Ampirik	1.2 mg/kg	3	CST, MER, LZD	CST, MER	-	-	Ölüm
9/K	CHD	KikDE	<i>A. baumannii</i>	1 mg/kg	21	VAN, MER, CST, AMK	CST, AMK	1	10	Sağkalım*
158/K	Tip 1 DM	VIP	MRSA	1 mg/kg	16	CIP, VAN, MER, LZD	LZD, CIP	-	7	Sağkalım**
146/K	Beyin tümörü	VIP	<i>K. pneumoniae</i>	1 mg/kg	18	MER, AMK	CST, AMK	-	10	Sağkalım
125/K	Travma	VIP	<i>A. baumannii</i>	1 mg/kg	25	CIP	CIP	-	14	Sağkalım
46/E	Serebral palsi	VIP	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	7	MER, AMK	CIP	-	5	Sağkalım
61/E	GSD	VIP	<i>A. baumannii</i>	1.2 mg/kg	14	MER, LZD, CIP	CST, RIF, C-S	8	-	Ölüm
7/K	Karaciğer nakli	KDE	<i>K. oxytoca</i>	1.2 mg/kg	20	C-S, MER, AMK	COL	1	10	Sağkalım
9/E	Karaciğer nakli	KDE	<i>K. pneumoniae</i>	1.2 mg/kg	3	P-T	CST, MER	2	-	Ölüm
181/E	AML	Sepsis	Ampirik	1.2 mg/kg	14	C-S, MER, AMK	CST, MER	-	-	Sağkalım
1/E	Prematürite	KDE	<i>K. pneumoniae</i>	1.2 mg/kg	19	VAN, MER, CIP	CST, MER, AMK	1	12	Sağkalım*

\* Karaciğer enzimlerinde artış, \*\* Kolestaz. A-S: Ampisilin sulbaktam, AMK: Amikasin, KDE: Kan dolaşımında enfeksiyon, CEFTX: Seftriakson, CIP: Siprofloksasin, CO: Klinik sonuç, KikDE: Kateter ilişkili KDE, C-S: Sefoperazon-sulbaktam, kCYDE: Komplike cilt-yumuşak doku enfeksiyonu, CST: Kollistin, CT: Kombinasyon tedavisi, DOX: Doksisisiklin, DT: Tedavi süresi, GSD: Glikojen depolama hastalığı, IPM: Imipenem, LZD: Linezolid, MER: Meropenem, MO: Mikrobiyolojik sonuç, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, P-T: Piperasillin/tazobaktam, RIF: Rifampin, SCID-BMT: Ağır kombine bağışıklık yetmezliği, TEC: Teilkoplanin, TGCY: Tigesiklin, VAN: Vankomisin, VIP: Ventilator ilişkili pnömoni, DM: Diabetes mellitus.

septik tromboflebit gibi onaylanmamış endikasyonlarda klinik kullanımını bildirmişlerdir (12). Ek olarak menenjit, idrar yolu enfeksiyonları ve febril nötropeni gibi önemli düzeyde olumlu sonuçlar alınan başka endikasyonlar da olgu serilerinde rapor edilmiştir (17-19).

ÇİD veya YİD gram-negatif bakteriler, özellikle yoğun bakım birimleri ve onkoloji bölümleri gibi yüksek riskli servisler dahil olmak üzere yatan hastalar için majör bir tehdittir. Son yıllarda, dirençli *A. baumannii* suşları tüm dünyada yeni ortaya çıkan nozokomiyal enfeksiyon etkenleri olarak izole edilmiştir. Aynı ülkemiz için de geçerlidir (20,21). Çalışmamızda, *A. baumannii* suşlarının %92.3'ü YİD'dir. VİP, KDE, CYDE menenjit, endokardit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi hayatı tehdit eden nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilmektedir (22). Uzamış hastane yatışı, kronik rahatsızlıkların varlığı, yapay solunum, cerrahi girişim, invaziv prosedürler, yetersiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır (23). Benzer şekilde, hastalarımızın büyük bir kısmında yukarıda bahsi geçen risk faktörlerinin çoğunu karşılayan alta yatan kronik rahatsızlıklar bulunmaktadır.

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları için karbapenemler en sık tercih edilen antibiyotikler olsa da karbapenemlere duyarlılık de dünyanın birçok bölgesinde artmaktadır. Ülkemizde, Kurtoğlu ve meslektaşları karbapenem dirençli *A. baumannii* insidansının %80'e varabileceğini bildirmişlerdir (24). Bu durumda tigesiklin ve kolistin tatmin edici birer alternatif olabilmektedir. Maalesef bu antibiyotiklere karşı da direnç artmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kolistine ve tigesikline direnç oranlarının sırasıyla %5 ve %16 olduğu bildirilmiştir (25). Tüm MİK değerlerine ulaşamamış olsak da tespit edilen izolatlar arasında, *A. baumannii* türlerinin %45.4'ü tigesikline orta derece duyarlılık sergilemiştir.

Pediyatrik tigesiklin kullanımı onaylanmış olmadığından uygun dozajın halen belirlenmiş değildir. Yetişkinlerde intravenöz (IV) 100 mg yükleme dozunu takiben günde iki defa 50 mg dozu tavsiye edilmektedir (1). Tek pediyatrik çalışma olan faz II, çok-merkezli, açık etiketli bir klinik çalışmada 8-11 yaş arası çocuklarda kullanılacak tigesiklin dozunun yaklaşık 1.2 mg/kg q12h olması gerektiği öne sürülmüştür (13). Aynı çalışmada herhangi bir yükleme dozu değerlendirilmemiştir. Bu çalışma ve daha önce bildirilmiş olgu serileri ile uyumlu olarak, bizim hastalarımız da 1-1.2 mg/kg q12h tigesiklin dozu almışlardır (8,12,13,26). Literatürde, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar en yaygın bildirilen yan etkilerdir. Ek olarak izole olgu serilerinde tigesiklin kullanımı ile ilişkili olarak akut pankreatit, hipertansiyon ve nötrofil nötrofil engrafmanında gecikme bildirilmiştir (16,18,27). Losifidis ve arkadaşları da çalışmalarında belirttiği gibi hastalarımızın çoğu entübe ve sedasyon altında hastalar olduğundan gastrointestinal semptomların gerçek insidansını tespit edemedik (12). Çalışmamızdaki hasta sayısı kısıtlı olsa da karaciğer transaminazlarında

artış ve kolestaz gibi gözlenen tek advers etkiler hafif şiddette olmuş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Bu nedenle günde iki defa 1.2 mg/kg (maksimum 50 mg doz) dozunun genel anlamda iyi tolere edildiğini söyleyebiliriz. Öte yandan, daha önceki çalışmalar tigesiklinin o kadar da masum bir ilaç olmayabileceğini göstermektedir. FDA, yalnızca diğer alternatiflerin uygun olmadığı durumlarda tigesiklini kullanmaları yönünde klinisyenleri uyarmaktadır (1,4). Tigesiklinin yetişkinlerde CYDE, İAE ve TAP tedavisinde kullanıldığı farklı klinik çalışmaların bir meta-analizinde, komparatöre kıyasla tigesiklin grubunda mortalite anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (4). Mc Govern ve arkadaşları, 13 adet faz 3 ve 4 komparatif klinik çalışmanın 12'sinde tigesiklin tedavisi ile mortalite oranının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (28). Aynı çalışmada, özellikle VİP'i ve başlangıçta bakteremisi olan hastalarda klinik başarısızlık ve mortalite riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Takip sırasında, VİP'i olan hastaların %40'ı hayatını kaybetmiştir. Daha önce bildirilen aksine, çalışmamızda farklı enfeksiyon tipleri arasında mortalite bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak hasta sayımızın kesin bir çıkarıma varılması için yeterli olmadığına altı çizilmelidir. Genel mortalite riskine baktığımızda, mortalite oranı ile hasta yaşı arasında negatif bir korelasyon tespit ettik. Bu ciddi enfeksiyonlar daha genç popülasyonda yüksek mortaliteye neden olduğundan bu beklenen bir bulgudur.

Bir başka önemli konu da tedavi başarısızlığının ve artmış mortalitenin yetersiz tigesiklin dozu ile ilişkili olup olmadığıdır. Tigesiklin direnci artmakta olduğundan bu makul bir düşünce olabilir. Bu durumlar başa çıkmak için, tigesiklin dozunun artırılması ya da kombinasyon tedavileri önerilen şekilde değerlendirilmelidir (29). Öte yandan, yüksek doz kullanılması halinde advers ilaç reaksiyonları da daha fazla görülecektir. Dolayısıyla kombinasyon tedavisi sinerjistik etkiler, geniş kapsam ve ilaç direnci gelişmesinin önlenmesi gibi birçok avantaj sunduğundan, ÇİD enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olabilir. Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede, kolistin-tigesiklin kombinasyonu en fazla incelenen ve umut vadeden sonuçlar gösteren kombinasyon olarak anılmıştır. Kısıtlı klinik raporlar ile birlikte in vitro ve hayvan çalışmaları, tigesiklin-kolistin kombinasyonunun karbapenem dirençli *A. baumannii* türüne karşı sinerjistik veya bakterisidal etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (30-32). Bu sebeplerle yazarlar bir ÇİD enfeksiyon tespit edildiğinde ilk olarak kolistin tedavisinin başlatılmasını önermektedir (32). Bu tavsiyelerle uyumlu olarak, hastalarımızın tümüne kombinasyon tedavisi verilmiştir ve bunların çoğu (%47.6) tigesiklin + kolistin şeklindedir. Literatürdeki verilerde tigesiklin artı sulbaktam, karbapenem veya rifampisin kombinasyonları da önerilmiştir (33-35). Farklı ikili ve çoklu-ilaç kombinasyon tedavileri ile deneyim elde etmiş olsak da klinik sonuç bakımından bunlar arasında anlamlı bir fark görmedik.

Tigesiklin, ÇİD/YİD nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde klinisyenler için kurtarıcı rol oynayabilir. Çocuklarda kullanımı onaylanmış olmasa da bazı durumlarda kurtarma antibiyotik tedavisi için tigesiklini tercih etmek bir zorunluluk olabilmektedir. Pediatrik tigesiklin kullanımına ilişkin klinik deneyimler literatürde çok az paylaşılmıştır. Dolayısıyla da klinisyenlerin pediatrik tigesiklin kullanımına ilişkin sonuçlarını bildirmeleri önemlidir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma Lokal Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun izniyle yürütülmüştür.

**Hasta Onamı:** Çalışma retrospektif olgu-kontrol çalışması olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - MK, MS, HA; Tasarım - MK, MS; Veri Toplanması ve İşlenmesi - MS, ÖT, HA, SHT, GA, BAK; Analiz ve Yazım - NG, NS, AS; Literatür Taraması - MK, MS; Yazıyı Yazan - MK; Eleştirel İnceleme - AS, NS.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. *Product Information: TYGACIL(R) intravenous injection, tigecycline intravenous injection.* Wyeth Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Philadelphia, PA, 2013.
2. Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylicycline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:19-36.
3. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: an investigational glycylicycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. *Clin Ther* 2005;27:2-22.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA): FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Rockville, MD 2013.
5. Pankey GA, Steele RW. Tigecycline: A single antibiotic for polymicrobial infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:77-8.
6. Peterson LR. A review of tigecycline--The first glycylicycline. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:215-22.
7. Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect* 2009;58:273-84.
8. Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, et al. Infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:151-4.
9. Lin YS, Hung MH, Chen CC, et al. Tigecycline salvage therapy for necrotizing fasciitis caused by *Vibrio vulnificus*: case report in a child. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:138-41.
10. Ozdemir H, Ciftçi E, Karbuş A, et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremia with tigecycline in an acute myeloid leukemia child. *Turk J Pediatr* 2012;54:59-60.
11. Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylicyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Update* 2002;5:119-25.
12. Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, et al. Use of tigecycline in pediatric patients with infections predominantly due to extensively drug-resistant gram-negative bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6:123-8.
13. Purdy J, Jouve S, Yan JL, 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. *Clin Ther* 2012;34:496-507.
14. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
16. Schnappinger D, Hillen W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Arch Microbiol* 1996;165:359-69.
17. Green DA, Srinivas N, Watz N, et al. A pediatric case of New Delhi metallo-beta-lactamase-1-producing Enterobacteriaceae in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1291-4.
18. Jaspan HB, Brothers AW, Campbell AJ, et al. Multidrug-resistant Enterococcus faecium meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:379-81.
19. Maximova N, Zanon D, Verzegnassi F, et al. Neutrophils engraftment delay during tigecycline treatment in 2 bone marrow transplanted patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35:33-7.
20. Arman D. Challenges with gram negative bacteria in intensive care unit. *Ankem J* 2009; 23:148-56.
21. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. Acinetobacter baumannii: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:106-19.
22. Jang TN, Lee SH, Huang CH, et al. Risk factors and impact of nosocomial Acinetobacter baumannii bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect* 2009;73:143-50.
23. Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii. Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008;46:1254-63.
24. Kurtoglu MG, Opus A, Kaya M, et al. Antimicrobial resistance of Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical samples in an education and research hospital (2008-2010). *Ankem J* 2011; 25:35-41.
25. Tunay H, Demirdal T, Demirturk N. Changing Definitions Related with the resistance of Acinetobacter Infections and current condition in the resistance. *J Turk Soc Microbiol* 2012; 42:123-6.
26. Hurtado IC, Trujillo M, Restrepo A, et al. Experience with tigecycline compassionate use in pediatric patients infected with carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae. *Rev Chilena Infectol* 2012;29:317-21.
27. Prot-Labarthe S, Youdaren R, Benkerrou M, et al. Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:890-1.
28. McGovern PC, Wiblea M, El-Tahtawy A. All-cause mortality imbalance in the tigecycline phase 3 and 4 clinical trials. *Int J of Antimicrob Agents* 2013;41:463-7.
29. Cai Y, Bai N, Liu X, et al. Tigecycline: Alone or in combination? *Infect Dis* 2016;16:1-12.
30. Peck KR, Kim MJ, Choi JY, et al. In vitro time-kill studies of antimicrobial agents against blood isolates of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii, including colistin- or tigecycline-resistant isolates. *J Med Microbiol* 2012;61:353-60.

31. Mutlu Yılmaz E, Sunbul M, Aksoy A, et al. Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:332-6.
32. Ku K, Pogue JM, Moshos J, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Am J Infect Control* 2012;40:983-7.
33. Dong X, Chen F, Zhang Y, et al. In vitro activities of rifampin, colistin, sulbactam and tigecycline tested alone and in combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot* 2014;67:677-80.
34. Liu B, Bai Y, Liu Y, et al. In vitro activity of tigecycline in combination with cefoperazone-sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Chemother* 2015;27:271-6.
35. Principe L, Capone A, Mazzarelli A, et al. In vitro activity of doripenem in combination with various antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: possible options for the treatment of complicated infection. *Microb Drug Resist* 2013;19:407-14.