



**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM
SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA TİGESİKLİN
KULLANIMININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bülent DERTLİ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇAKIR

İkinci Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi – 2026

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM SERVİSİNDE YATAN
HASTALARDA TİGESİKLİN KULLANIMININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bülent DERTLİ

**Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Eczacılıkta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇAKIR**

**İkinci Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN**

**MALATYA
2026**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Çakır ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Hastalarda Tigesiklin Kullanımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı eczacılıkta uzmanlık tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

06/01/2026

Bülent DERTLİ
İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yoğun Bakımda Sık Görülen Enfeksiyonlar	3
2.2. Direnç Gelişimi ile İlgili Tanımlar ve Yaygın Bakteriler	3
2.3. Tetrasiklinler	4
2.3.1. Tetrasiklin Sınıfı İlaçların Farmakokinetiği/Farmakodinamiği	5
2.3.2. Tetrasiklin Sınıfı İlaçların Direnç Gelişme Mekanizması	6
2.3.3. Tetrasiklin Sınıfı İlaçların Nesilleri	7
2.4. Tigesiklin	8
2.4.1. Tigesiklin Etki Mekanizması	9
2.4.2. Tigesiklinin Farmakokinetik Özellikleri	10
2.4.3. Tigesiklinin Farmakodinamik Özellikleri	12
2.4.4. Direnç Mekanizmaları	13
2.4.5. Tigesiklinin Yan Etki Profili	13
2.4.6. Özel Popülasyonlarda Kullanımı	14
2.5. Klinik Yanıt.....	15
3. MATERYAL VE METOT	17
3.1. Değerlendirme	17
3.2. Klinik kürün değerlendirilmesi	18
3.3. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58

KAYNAKLAR	60
EKLER.....	70
EK-3. Özgeçmiş.....	73



TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecimde bilgi ve desteğini benimle paylaşan danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇAKIR'a ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN'e;

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER olmak üzere tüm İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi ekibine;

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık ekibine;

Bütün öğretim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hep hissettiğim babam Cemal DERTLİ ve annem Kudret DERTLİ'ye;

Uzmanlık eğitimimin başından bu yana her türlü desteğini esirgemeyen eşim Emine GÜMÜŞBAŞ DERTLİ ve çocuklarım Mehmet Efe DERTLİ ile Emre DERTLİ'ye teşekkür ederim.

Bülent DERTLİ

Malatya 2026

ÖZET

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Hastalarda Tigesiklin Kullanımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tigesiklin kullanan hastalarda tedavi süresince laboratuvar ve klinik yanıtları değerlendirmek, farklı doz rejimlerinin etkinliği ile hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve metot: Bu retrospektif çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2022 – Aralık 2024 tarihleri arasında yatan ve tigesiklin tedavisi almış hastalar üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya, hastane eczanesi veri tabanı aracılığıyla belirlenen ve hastane bilgi yönetim sisteminden laboratuvar ve klinik kayıtlarına ulaşılan hastalar dahil edildi. Tigesiklin tedavisi almış, ≥ 18 yaşında olan, YBÜ’nde en az 48 saat yatmış ve tigesiklin tedavisini en az 72 saat almış hastalar çalışma kapsamına alındı. Hastalar düşük doz (50 mg, 12 saatte 1 kez) ve yüksek doz (100 mg, 12 saatte 1 kez) tigesiklin tedavisi alan hastalar şeklinde gruplandırıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, tedavi süresince bakılan laboratuvar bulguları ve tedavi ile ilgili verileri hasta takip formu vasıtasıyla kayıt altına alındı. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 27.0 programı ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 145 hastanın %68,3’ü erkek, %31,7’si kadın olup, yaş ortalaması 63.9 ± 18.2 yıl olarak saptandı. Tigesiklin tedavisi hastaların %66,9’unda ampirik olarak başlanmış olup %64,1’inde düşük dozda uygulanmaktaydı. Tigesiklin tedavisi süresince laboratuvar parametrelerinin zamana bağlı değişimleri incelendiğinde hemoglobin (HGB), Uluslararası Normalleştirilmiş Oran-International Normalized Ratio (INR), Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PTZ), Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Gama-glutamil transferaz (GGT), Alkalen Fosfataz (ALP) değerlerinde zamana bağlı olarak anlamlı değişiklik tespit edildi ($p < 0.05$). Ayrıca INR, aPTT, PTZ, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinin tedavinin ilk 24 saati ile tedavi bittikten sonraki 24 saati arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.05$). HGB, INR, aPTT, PTZ, AST, ALT, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinde düşük doz grubunda zamana bağlı anlamlı değişiklikler gözlenirken;

yüksek doz grubunda sadece INR ve PTZ değerlerinde zamana bağlı anlamlı değişim gözlemlendi. Gruplar arası diğer değerler arasında ALP, trombosit (PLT), serum kreatinin, sodyum, amilaz ve lipaz düzeylerinin zamana bağlı değişimine bakıldığında her iki grupta anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışma, yoğun bakım hastalarında tigesiklin tedavisi süresince özellikle koagülasyon ve karaciğer fonksiyon parametrelerinde belirgin ve klinik açıdan dikkate değer değişiklikler gelişebileceğini göstererek, tedavi boyunca yakın laboratuvar izlemin hasta güvenliği ve tedavi yönetimi açısından zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon hastalıkları, tigesiklin, yoğun bakım, klinik eczacı

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Tigecycline Use in Patients Hospitalized in the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit

Aim: The aim of this study is to evaluate laboratory and clinical responses during treatment in patients receiving tigecycline in the intensive care unit, and to examine the relationship between the effectiveness of different dosing regimens and the clinical and sociodemographic characteristics of the patients.

Material and method: This retrospective study was conducted on patients who were hospitalized in the Reanimation Intensive Care Unit of İnönü University Turgut Özal Medical Center between January 2022 and December 2024 and received tigecycline treatment. Patients identified through the hospital pharmacy database and whose laboratory and clinical records were accessed via the hospital information management system were included in the study. Patients who received tigecycline treatment, were ≥ 18 years of age, were hospitalized in the intensive care unit for at least 48 hours, and received tigecycline treatment for at least 72 hours were included in the study. Patients were grouped as those receiving low-dose tigecycline treatment (50 mg, once every 12 hours) and high-dose tigecycline treatment (100 mg, once every 12 hours). Sociodemographic characteristics of the patients, laboratory findings monitored during treatment, and treatment-related data were recorded using a patient follow-up form. Statistical analyses of the data were performed using the SPSS 27.0 software.

Results: Of the 145 patients included in the study, 68.3% were male and 31.7% were female, with a mean age of 63.9 ± 18.2 years. Tigecycline treatment was initiated empirically in 66.9% of the patients, and 64.1% received low-dose therapy. When time-dependent changes in laboratory parameters during tigecycline treatment were evaluated, statistically significant changes over time were observed in hemoglobin (HGB), International Normalized Ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and alkaline phosphatase (ALP) values ($p < 0.05$). In addition, statistically significant relationships were identified between the first 24 hours of treatment and the 24 hours after the completion of treatment for INR, aPTT, PT, GGT, total bilirubin, and direct

bilirubin values ($p < 0.05$). While time-dependent significant changes were observed in HGB, INR, aPTT, PT, AST, ALT, GGT, total bilirubin, and direct bilirubin values in the low-dose group, only INR and PT values showed significant time-dependent changes in the high-dose group. When time-dependent changes in alkaline phosphatase, platelet count (PLT), serum creatinine, sodium, amylase, and lipase levels were evaluated between the groups, no statistically significant changes were observed in either group ($p > 0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that clinically significant and notable changes may occur particularly in coagulation and liver function parameters during tigecycline treatment in intensive care patients, indicating that close laboratory monitoring throughout treatment is essential for patient safety and treatment management.

Key words: Infectious diseases, tigecycline, intensive care, clinical pharmacist

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif protein
EAA	: Eğri altındaki alan
FD	: Farmakodinamik
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FK	: Farmakokinetik
GGT	: Gama-glutamil transferaz
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HGB	: Hemoglobin
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran-International Normalized Ratio
MDR	: Çoklu ilaca dirençli
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyona
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aereus
Na	: Sodyum
PAE	: Post-antibiyotik etki
PCT	: Prokalsitonin
PDR	: Pan-ilac dirençli
PLT	: Trombosit
PTZ	: Protrombin zamanı
XDR	: Yaygın ilaca dirençli
WBC	: Lökosit
YB	: Yoğun Bakım
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Tigesiklin farmakokinetiği	12
Tablo 4.1. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastaların Demografik ve Tedaviye İlişkin Özellikleri	20
Tablo 4.2. Cinsiyete Göre Tigesiklin Dozunun Dağılımı	21
Tablo 4.3. Cinsiyete Göre Yaş Değişkeninin Tanımlayıcı İstatistikler ile Karşılaştırılması	21
Tablo 4.4. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalarda Görülen Komorbidite Dağılımı	22
Tablo 4.5. Komorbidite Sayısına Göre Hastaların Çıkış Şeklinin Karşılaştırılması	22
Tablo 4.6. Tigesiklin Başlama Sebebine Göre Hastaların Çıkış Şeklinin Karşılaştırılması	23
Tablo 4.7. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalardan Alınan Kültür Türlerinin Dağılımı	23
Tablo 4.8. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalarda Mikrobiyolojik Kültürlerde Üreyen Patojenlerin Dağılımı	24
Tablo 4.9. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalarda Kullanılan Kombinasyon Antibiyotiklerin Dağılımı	24
Tablo 4.10. Tigesiklin Dozuna Göre Tedavi Sonrası Klinik Kür ve Çıkış Şeklinin Karşılaştırılması	25
Tablo 4.11. Tedavi Sürecinde Hematolojik Parametrelerin Zamana Bağlı Değişimi	266
Tablo 4.12. Tedavi Sürecinde Koagülasyon Parametrelerinin Zamana Bağlı Değişimi	27
Tablo 4.13. Tedavi Sürecinde Biyokimya Parametrelerinin Zamana Bağlı Değişimi	29
Tablo 4.14. Tedavi Sürecinde Hepatik Parametrelerin Zamana Bağlı Değişimi	311
Tablo 4.15. Tedavi Sürecinde Pankreatik Parametrelerin Zamana Bağlı Değişimi	33
Tablo 4.16. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Hematolojik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişiminin Karşılaştırılması	34

Tablo 4.17. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Koagülasyon Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişiminin Karşılaştırılması	36
Tablo 4.18. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Serum Biyokimyasal Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi	38
Tablo 4.19. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Hepatik Enzim Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi	41
Tablo 4.20. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Pankreatik Enzim Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi	422

1.GİRİŞ

Yoğun bakım veya kritik bakım tıbbının, genellikle 1953 yılında poliomyelitli Danimarkalı hastaların invaziv mekanik ventilasyon almasıyla başladığı düşünülür, ancak bir asır önce bazı hastanelerin alanları anestezi veya travmatik yaralanmalardan kurtulan hastalar için belirlenmiştir (1). Yoğun bakım ünitelerinin (YBÜ) genişlemesi, işlevsiz organların (akciğerler, kalp, böbrek, karaciğer ve beyin dahil) patofizyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeleri ve destekleyici teknolojideki eş zamanlı yenilikleri takip etmiştir (2). Yoğun bakım tıbbının temel hedefleri, hastaların yaşamlarını tehdit eden akut durumlarla başa çıkmalarına yardımcı olmak ve bu yaşamların kalitesini koruyup geri kazandırmaktır (3).

Hastanelerin YBÜ'leri, invaziv girişimlerin daha yoğun uygulandığı ve dirençli mikroorganizmaların daha sık izole edildiği birimlerdir. Hastane genelinde hastane enfeksiyonu insidansı %5–10 arasında değişirken, YBÜ'lerinde bu oran %20–25'e kadar çıkabilmektedir (4). YBÜ'deki hastane enfeksiyonlarıyla ilişkili artan morbidite ve mortalite günümüzde ciddi bir endişe konusudur. Bu bağlamda ciddi adli tıp sorunları da ortaya çıkmakta olup hasta veya yakınları bazen enfeksiyondan hastane personelini sorumlu tutmakta ve tazminat talep etmektedir (5). Hastane enfeksiyonu gözetimi için etkili bir programa sahip hastanelerde enfeksiyon oranlarının yaklaşık üçte bir oranında azaltılabileceği bildirilmiştir (5,6).

Alexander Fleming'in 1928'de penisilini tesadüfen keşfetmesinden bu yana, antimikrobiyal ilaçlarla ilgili araştırmalar kapsamlı bir şekilde ilerlemiştir. Bu ilaçlar, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele ederek sayısız hayat kurtarmış olup halk sağlığını önemli ölçüde etkilemiştir. Ancak, insan tıbbında yanlış ve aşırı kullanımları, antimikrobiyal dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını hızlandırmıştır. Bu tür bakteriler, bu ilaçlara karşı koymak için farklı direnç mekanizmaları geliştirerek, bu ilaçların etkinliklerini önemli ölçüde azaltabilir veya ortadan kaldırabilir (7). Çok ilaca dirençli (MDR) bakteriler ile bakterisidal ajanlar arasındaki sürekli rekabet ve dirençli bakterilerin hızla evrim geçirmesi, günümüzde küresel düzeyde en kritik halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Dirençli enfeksiyonlarla etkili bir şekilde mücadele edebilmek adına yeni antibakteriyel ajanların geliştirilmesi, modern tıbbın öncelikli hedeflerinden biri olsa da bu alanda kalıcı ve kapsamlı bir çözüm henüz sağlanamamıştır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından 2013

yılında yayımlanan rapora göre, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kişi antibiyotiklere dirençli bakterilerle enfekte olmakta ve bu enfeksiyonlar sonucunda yaklaşık 23.000 kişi yaşamını yitirmektedir (8). Antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanımı, direnç gelişimini önemli ölçüde hızlandırmış ve bakterilerin mevcut tedavi ajanlarına karşı adaptasyon kabiliyetini artırmıştır. Yeni antibiyotiklerin keşfi, taranması, etkinliğinin test edilmesi ve klinik olarak formüle edilmesi hem zaman alıcı hem de yüksek maliyetli bir süreçtir; bu durum, dirençli bakteri türlerine karşı geliştirilebilecek alternatif tedavi seçeneklerini ciddi şekilde kısıtlamaktadır. 2017 yılında yaklaşık olarak 41 yeni antimikrobiyal ajan üzerinde klinik çalışmalar yürütülmüş olup bunların yalnızca %20'si kullanım için onay almıştır (9,10).

Tetrasiklinler 1940'larda keşfedilmiş olup, gram pozitif ve gram negatif bakteriler, klamidyalar, mikoplazmalar, riketsiyalar ve protozoon parazitler dahil olmak üzere geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı etki göstermiştir (11).

Tigesiklin, intravenöz kullanım için geliştirilmiş yeni bir glisilsiklin sınıfı antibiyotiktir. Bu ajan, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve birçok gram negatif basile karşı geniş spektrumlu inhibe edici etki göstermektedir. Ancak *Pseudomonas* spp. ve *Proteus* spp. üzerine etkili değildir (12).

Bu çalışmada Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi'nde yatan ve tigesiklin tedavisi almış hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada, tigesiklin tedavisi süresince laboratuvar parametrelerindeki değişimler incelenmiş olup tedavi etkinliği de değerlendirildi. Aynı zamanda düşük doz (50 mg, 12 saatte bir kez) ve yüksek doz (100 mg, 12 saatte bir kez) tigesiklin kullanan gruplar arasında klinik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılarak, farklı doz rejimlerinin etkinliği de incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakımda Sık Görülen Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar YBÜ'lerde yatan hastalarda yaygındır ve enfeksiyon riski YBÜ'de kalış süresiyle artar. Enfeksiyon, YBÜ'lerinde yatan hastalar için yaygın bir sorundur ve önemli ölçüde morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetiyle ilişkilidir (13). Enfeksiyon ve ilişkili sepsis, %60'a ulaşan mortalite oranları ve toplam YBÜ harcamalarının yaklaşık %40'ını oluşturan önde gelen kardiyak olmayan ölüm nedenidir. Daha da önemlisi, sepsis insidansı ve buna bağlı enfeksiyonla ilişkili ölümlerin sayısı artmaktadır (13,14). Sepsis tıpta büyük bir zorluktur. Potansiyel tedavileri geliştirmek ve değerlendirmek için büyük kaynaklar yatırılmış ve şiddetli sepsisin sistemik inflamasyon ve çoklu sistem organ yetmezliği özelliklerini anlamak için önemli çaba sarf edilmiştir (14). MDR organizmalarla oluşan sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar hastane içi mortaliteyi 2 kat artırmaktadır. Enterobacterales türleri (örneğin, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), MDR enfeksiyonlarda en sık görülen nedensel organizmalardır. Cerrahi bölge enfeksiyonu, santral hatla ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve ventilatörle ilişkili olaylar mortaliteyle güçlü bir şekilde ilişkilidir, ancak kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu mortaliteyle tutarlı bir şekilde ilişkili değildir (14).

2.2. Direnç Gelişimi ile İlgili Tanımlar ve Yaygın Bakteriler

Tıbbi literatürde, sağlık hizmeti ilişkili, antimikrobiyal dirençli bakterilerde bulunan farklı direnç modellerini karakterize etmek için MDR, yaygın ilaca dirençli (XDR) ve tüm ilaçlara dirençli (PDR) bakteriler için birçok farklı tanım kullanılmaktadır. Tüm bakteriler genellikle sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan sorumlu ve çoklu ilaca dirence eğilimlidir. Her bakteri için epidemiyolojik olarak önemli antimikrobiyal kategoriler oluşturulmuştur. Antimikrobiyal duyarlılık testi için önerilen antimikrobiyal kategorilerin listeleri, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) alınan belgeler ve kesme noktaları kullanılarak oluşturulmuştur. MDR, üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride en az bir ajana karşı edinilmiş duyarsızlık, XDR, iki veya daha az antimikrobiyal kategoride en az bir ajana karşı duyarsızlık (yani bakteri izolatları yalnızca bir veya iki kategoriye

duyarlı kalır) ve PDR, tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara karşı duyarsızlık olarak tanımlanmıştır (15). Antibiyotiklere dirençli bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi daha zordur ve bazı durumlarda mevcut antibiyotiklerle tedavi olasılığı imkansızdır. Bu tür enfeksiyonlar daha yüksek morbidite ve mortaliteye yol açarak yüksek miktarlarda sağlık hizmeti maliyetleri getirir (16,17). Son yıllarda, seçici baskı veya yatay gen transferi sonucunda bakteri çeşitleri iki veya daha fazla antibiyotik sınıfına karşı dirençli hale geldiği tespit edilmiştir. Örneğin, *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella* türleri, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Enterobacter* türlerinde görülen direncin büyüklüğü daha tehdit edici olup bu bakteriler sıklıkla gözlemlenen hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların en yaygın etkenleridir (18).

2.3. Tetrasiklinler

Tetrasiklin grubu antibiyotikler, 1940'lı yıllarda keşfedilmiş olup geniş antimikrobiyal spektrumları sayesinde hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili olmuşlardır. Ayrıca klamidy, mikoplazma, riketsiya gibi atipik patojenler ile bazı protozoan parazitlere karşı da etki göstermektedirler. Bu antibiyotikler, insan ve veteriner hekimliğinde enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmış; bazı ülkelerde ise hayvan yemlerine subterapötik dozlarda eklenerek büyüme hızlandırıcı olarak değerlendirilmiştir. Tetrasiklinler, aminoasit-tRNA'nın ribozomal alıcı (A) bölgesine bağlanmasını önleyerek protein sentezini inhibe eden bir antibiyotik ailesidir (11). Tetrasiklin sınıfı ilaçlar ilk olarak *Streptomyces* türlerinden izole edilmiştir. Klortetrasiklin, 1948 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma onaylanan ilk tetrasiklin olmuştur. Bunu takiben, yaygın olarak kullanılan üç tetrasiklin türeği olan tetrasiklin (birinci nesil), doksisisiklin ve minosiklin (ikinci nesil) sırasıyla 1954, 1967 ve 1971 yıllarında ruhsatlandırılmıştır. 2000'li yıllara kadar ise bu antibiyotik sınıfına ait yeni bir ajan geliştirilmemiştir. Ancak bu dönemde üçüncü nesil tetrasiklinlerin klinik gelişimi başlamıştır.

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için endikasyonlar arasında zatürre, cilt enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, klamidy, sifiliz ve bel soğukluğu dahil cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, karın içi enfeksiyonlar, *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis* ve *Francisella tularensis* dahil biyolojik tehdit patojenleri ile *Rickettsia* spp, *Borrelia* spp ve

tüberküloz dışı mikobakteriler gibi diğer spesifik bakteriyel patojenler yer alır. Tetrasiklin sınıfı ajanlar, bu endikasyonların birçoğu için birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (19,20).

2.3.1. Tetrasiklin Sınıfı İlaçların Farmakokinetiği/Farmakodinamiği

Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) özellikleri, bu ajanların dozaj rejimlerini ve uygulama sıklıklarını doğrudan etkilemektedir. Sınıf içindeki ajanlar arasında formülasyon farklılıkları bulunmakta olup, genel olarak daha yeni nesil tetrasiklin türevleri, klasik ajanlara kıyasla daha uzun eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Bu özellik, günde bir veya iki kez uygulama gibi daha az sıklıkta dozlama rejimlerini mümkün kılar. Bununla birlikte, eravasiklin ve tigesiklin gibi uzun yarı ömürlü ajanlar, konsantrasyonla ilişkili gastrointestinal advers olayların (örn. bulantı, kusma) tolere edilebilirliğini artırmak amacıyla günde iki kez dozlanmaktadır. Bu yaklaşım, etkinliğin korunmasını sağlarken aynı zamanda tedaviye uyumu artırmayı hedeflemektedir (20–22). Yeni nesil tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin FK profilleri, özellikle renal eliminasyondan bağımsız metabolizmaları nedeniyle böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlamasını gerektirmez. Bununla birlikte, hepatik metabolizma yoluyla elimine edilen ajanlar arasında yer alan eravasiklin ve tigesiklin, yalnızca ileri derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz modifikasyonu gerektirir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bireylerde tedavi planlamasında dikkatli FK değerlendirme yapılması önerilmektedir (20).

Tetrasiklinlerin Farmakokinetiği

Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin oral biyoyararlanımı antibiyotiğin nesline bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Birinci nesil ajanlarda oral emilim oranı genellikle %25 ile %60 arasında değişmekteyken, daha yeni nesil tetrasiklinlerde emilim neredeyse %100'e ulaşmaktadır. Bununla birlikte, tüm tetrasiklin türevlerinin gastrointestinal emilimi, özellikle alüminyum, kalsiyum ve magnezyum içeren antasitler, bizmut subsalisilat ve demir preparatları gibi polivalan katyonlar ile klinik olarak anlamlı düzeyde azalabilmektedir. Bu tür ajanlarla birlikte kullanımdan kaçınılması, ilacın sistemik etkinliğinin korunması açısından önemlidir (23).

Birinci ve ikinci nesil tetrasiklin türevlerine ilişkin FK veri setleri sınırlı olup, bu ajanların günümüzde geçerli olan gerekliliklerden önce ayrıntılı doku dağılım profilleri

yeterince belgelenmemiştir (23,24). Buna karşın, üçüncü nesil tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin (özellikle omadasiklin, eravasiklin ve tigesiklinin) akciğer dokusu da dahil olmak üzere geniş bir doku dağılım hacmine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar, serbest plazma düzeylerinin yanı sıra alveolar makrofajlar ve epitel astar sıvısında da yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Özellikle omadasiklin, söz konusu dokulardaki ilaç düzeyi bakımından diğer üçüncü nesil ajanlara kıyasla daha yüksek birikim göstermektedir. Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin büyük bir kısmı hepatik metabolizmaya uğrarken, tigesiklin bu sınıftaki istisnai ajan olarak belirgin metabolik dönüşüme uğramadan elimine edilir. Atılım yolları ilaca göre değişiklik gösterse de, tetrasiklinlerin çoğunluğu primer olarak hepatobiliyer yolla (safra ve dışkı aracılığıyla) ve ikincil olarak renal yolla atılır (23).

Tetrasiklinlerin Farmakodinamiği

Antibakteriyel ajanların bakterisidal etkileri, FD profillerine göre konsantrasyona bağımlı öldürme ve konsantrasyondan bağımsız (zamana bağlı) öldürme olarak iki temel gruba ayrılmaktadır. Konsantrasyona bağımlı öldürme, aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi ajanlarda gözlemlenir; bu gruptaki ilaçlarda bakterisidal etkinliğin derecesi, plazmadaki ilaç konsantrasyonunun artışına paralel olarak yükselir. Bu nedenle, bu ajanlar için maksimum konsantrasyonun minimum inhibitör konsantrasyona (MİK) oranı gibi parametreler klinik etkinlik açısından kritik öneme sahiptir (25–28).

Öte yandan, konsantrasyondan bağımsız ya da zamana bağlı öldürme özelliği gösteren antibakteriyeller arasında β -laktamlar, makrolidler, tetrasiklinler, glikopeptidler (ör. vankomisin) ve linkozamidler (ör. klindamisin) yer almaktadır (25–28). Bu gruptaki ajanlarda bakterisidal etki, yüksek ilaç konsantrasyonlarından ziyade, etkin konsantrasyonun mikroorganizmanın MİK değerinin üzerinde kaldığı süreye ($T > MİK$) bağlıdır. Dolayısıyla, bu ajanların terapötik etkinliği, yeterli maruz kalma süresi ile ilişkilidir (28).

2.3.2. Tetrasiklin Sınıfı İlaçların Direnç Gelişme Mekanizması

Tüm antibiyotik sınıflarında olduğu gibi, tetrasiklinlerin antimikrobiyal etkinliği hem sınıfa özgü farmakolojik özellikler hem de bakterilerde bulunan doğal ve kazanılmış direnç mekanizmaları tarafından belirlenmektedir. İlk tetrasiklinlerin keşfinden bu yana geçen 60 yılı aşkın sürede, bu antibiyotik sınıfının temel kimyasal iskeleti üzerinde yapılan modifikasyonlar, tetrasiklinlerin çeşitli direnç mekanizmalarını aşabilen yeni nesil

türevlerinin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Yeni kimyasal sentez yaklaşımları sayesinde, klasik tetrasiklinlere kıyasla daha güçlü in vitro aktiviteye ve geliştirilmiş in vivo etkinliğe sahip sentetik türevler elde edilmiştir. Bu ilaçlar, özellikle karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, MDR'li Acinetobacter türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi zorluk arz eden patojenlere karşı etkili tedavi seçenekleri sunmaktadır. Böylece, tetrasiklin sınıfının güncel ve gelecekteki dirençli enfeksiyonlarla mücadeledeki potansiyeli yeniden ön plana çıkmıştır (29).

Tetrasiklin antibiyotiklerine karşı bakterilerde gelişen kazanılmış direnç, birden fazla moleküler mekanizmayı içermektedir. Tetrasiklin direncinin moleküler mekanizmaları arasında dışarı akış, ribozom koruma proteinleri, azaltılmış geçirgenlik, ribozom mutasyonu ve enzimatik inaktivasyon yer alır (30). Dışarı akış pompaları ve ribozom koruma proteinleri, tetrasiklinlere karşı en yaygın klinik direnç tipleridir ve çoğu insan patojeninde bulunmaktadır (31). Eflüks pompaları, tetrasiklin ile magnezyum arasında oluşan monokasyonik kompleksleri bir proton karşılığında hücre dışına taşıyan antiporter sistemleridir. Bu aktif taşıma sistemi aracılığıyla antibiyotik molekülleri sitoplazmadan uzaklaştırılarak etkisiz hale getirilir. Eflüks pompası genleri hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde saptanmıştır. Özellikle *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella* ve *Escherichia* türleri gibi klinik açıdan önemli bakterilerde bu direnç mekanizması yaygın olarak görülmektedir. Bu durum, tetrasiklinlerin etkinliğini sınırlayan başlıca faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (11,29,30).

Etkili hücre içi antibiyotik konsantrasyonunu azaltarak tetrasiklin direnci kazandıran yedi grup eflüks pompası tanımlanmıştır; üyelerin çoğu majör kolaylaştırıcı süper ailesine girer (30,32,33). Ribozom koruma proteinleri, ribozomu uzama faktörlerine benzer şekilde bağlayan ve bağlı tetrasiklini 30S ribozomal alt biriminden kovalayan uzama faktörlerine homolog gösteren GTP-azlardır (30,34,35). Azaltılmış ilaç geçirgenliği, morfolojik değişiklikler ve porinlerin modifikasyonu veya azaltılmış ekspresyonu yoluyla elde edilir ve muhtemelen klinik tetrasiklin direncine katkıda bulunur (30).

2.3.3. Tetrasiklin Sınıfı İlaçların Nesilleri

Tetrasiklin grubu antibiyotikler, yan zincir farklılıklarına rağmen ortak bir temel kimyasal iskelet paylaşmaktadır. Bu ilaçlar, geliştirilme yöntemlerine göre üç farklı nesil

altında sınıflandırılmaktadır: birinci nesil tetrasiklinler, doğal biyosentetik süreçlerle elde edilen bileşiklerdir; ikinci nesil tetrasiklinler, yarı sentetik modifikasyonlarla elde edilen türevlerdir; üçüncü nesil tetrasiklinler ise tamamen sentetik yöntemlerle geliştirilmiş olup, genellikle daha kompleks ve spesifik yan zincirlere sahiptir. Bu yapısal farklılıklar, özellikle antibakteriyel spektrumun genişlemesine katkı sağlar. Tüm tetrasiklin türevlerinde A halkasının C4 pozisyonundaki amino grubu, antibakteriyel aktivite açısından kritik bir yapısal bileşendir ve ribozomal bağlanmayı kolaylaştırarak etki mekanizmasını mümkün kılar (20,36). İkinci nesil tetrasiklinler, örneğin doksisisiklin ve minosiklin, birinci nesil ajanlara kıyasla daha yüksek oral biyoyararlanıma sahiptir. Bununla birlikte, direnç gelişimi açısından değerlendirildiğinde, bu ajanlar özellikle eflüks pompası ekspresyonu ve ribozomal koruma proteinlerinin varlığı durumunda etkinliklerini kaybedebilmektedir. Örneğin, minosiklin, *Staphylococcus aureus*'ta gözlenen eflüks pompası aracılı dirençten etkilenebilir (37). Ayrıca, toplum kökenli MRSA izolatlarında, doksisisiklin tedavisiyle ilişkili olarak indüklenebilir direnç gelişimi bildirilmiştir (38). Üçüncü nesil tetrasiklinlerde, antibakteriyel aktivitenin artırılması amacıyla D halkasının C9 pozisyonuna lipofilik yan zincirlerin eklenmesi sağlanmıştır. Bu kimyasal modifikasyon, ilacın hem ribozomal koruma proteinlerine hem de eflüks pompalarına karşı dirençli hale gelmesine katkıda bulunmaktadır (39).

Klinik kullanıma dair özellikleri değerlendirildiğinde, birinci nesil tetrasiklinlerden günümüzde yalnızca tetrasiklin rutin olarak kullanılmaktadır ve yalnızca oral formülasyonları mevcuttur. Buna karşılık, ikinci nesil ajanlar olan doksisisiklin ve minosiklin, hem oral hem de intravenöz formlarda yaygın biçimde kullanılmaktadır. Üçüncü nesil temsilcilerden tigesiklin ve eravasiklin yalnızca intravenöz formda bulunurken, omadasiklin hem oral hem de intravenöz formülasyonlara sahiptir. Bu farklılıklar, klinik kullanımda farmasötik avantajlar sağlayarak çeşitli enfeksiyon türlerinde daha geniş bir uygulama alanı sunar (20).

2.4. Tigesiklin

Tigesiklin, tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin yapısal olarak modifiye edilmiş bir türevi olan ilk glisilsiklin ajanıdır. Bu molekül, özellikle klasik tetrasiklinlere karşı gelişen yaygın direnç mekanizmalarını aşmak amacıyla geliştirilmiştir. Yapısal olarak minosiklin temel

alınarak N9 pozisyonuna eklenen bir glisilamido yan zinciri ile elde edilmiştir. Bu yapısal değişiklik, ribozomal bağlanma bölgesine olan afiniteyi artırırken, aynı zamanda efluks pompalarına karşı daha dirençli bir yapı kazandırmıştır (11,37). Tigesiklin, geniş antimikrobiyal spektruma sahip bir glisilsiklin antibiyotik olup, hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar üzerinde de belirgin in vitro aktivite göstermektedir. Klinik olarak en dikkat çekici özelliği ise, dirençli suşlara karşı yüksek etkinliğidir. Özellikle MRSA, vankomisine dirençli enterokoklar ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* gibi yaygın dirençli gram pozitif patojenlerin yanı sıra, MDR gram negatif bakterilere karşı da güçlü antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Tigesiklinin bu geniş etkili profili, onu polimikrobiyal ve tedaviye dirençli enfeksiyonlarda önemli bir terapötik seçenek haline getirmiştir (22).

Tigesiklin, 2005 yılında FDA tarafından "Tygacil" ticari adıyla onaylanmıştır (40,41). Bu onay, komplikasyonlu intraabdominal enfeksiyonlar ile komplikasyonlu cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisini kapsamaktadır (42,43). Ardından 2006 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından Avrupa pazarında da kullanımına izin verilmiştir (41,44). Daha sonra, 2008 yılında FDA tarafından toplum kökenli pnömoni tedavisinde kullanılmak üzere endikasyon genişlemesine gidilmiştir (45,46).

Tigesiklinin piyasaya sunulmasının ardından çeşitli endikasyonlar için etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalar arasında hastane kökenli pnömoni, diyabetik ayak enfeksiyonları, MDR patojenlere karşı acil tedavi yaklaşımları, hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonları yer almaktadır (47). Ancak tigesiklinin klinik uygulamadaki sınırlayıcı yönlerinden biri, oral biyoyararlanımının oldukça düşük olması nedeniyle yalnızca intravenöz yolla uygulanabilmesidir (41).

2.4.1. Tigesiklin Etki Mekanizması

Tetrasiklinler, protein sentezini bozarak antibakteriyel etkilerini gösterirler. Translasyon sırasında 30S ribozomal alt birimdeki 16S rRNA bölgesine sıkıca bağlanarak aminoasıl-tRNA'nın bakteriyel ribozoma bağlanmasını önlerler. Bu müdahale, aminoasıl-tRNA'nın ribozomdaki alıcı bölgeye (A) girişini engelleyerek polipeptit zinciri oluşumu sırasında amino asit kalıntılarının dahil edilmesini bozar. Sonuç olarak, bakteriyel protein

sentezi durdurulur ve bakteriyel büyümenin inhibisyonuna yol açar (48). Tetrasiklinlerin etki mekanizması genellikle bakteriyostatiktir çünkü tetrasiklinler ve ribozomlar arasındaki etkileşim geri dönüşümlüdür (28). Ancak, in vitro kanıtlar, üçüncü nesil tetrasiklinlerden olan tigesiklinin bakterisidal aktivite gösterebileceğini göstermiştir (20). Tipik olarak tek bir lipid çift katmanlı hücre zarına sahip olan Gram-pozitif bakterilerde, tetrasiklinler hem pasif difüzyon hem de aktif taşıma mekanizmaları yoluyla sitoplazmaya nüfuz edebilir. Sitoplazmanın içine girdikten sonra, tetrasiklinler Mg 2+ iyonlarıyla bağlanarak etkili ribozomal hedeflemeyi kolaylaştırır (11). Öte yandan, Gram-negatif bakteriler, tetrasiklin girişine bariyer görevi gören lipopolisakkaritlerden oluşan ek bir dış zara sahiptir. Bu bariyeri aşmak için, tetrasiklinler öncelikle OmpF ve OmpC gibi dış zar porinlerinden (OMP'ler) hücreye nüfuz eder. Tetrasiklinlerin bu porin kanallarından magnezyum-tetrasiklin koordinasyon kompleksleri olarak geçtiğine inanılmaktadır. Daha sonra, serbest tetrasiklin ayrışır ve sitoplazmik zarın lipid çift katmanından yayılır. Alternatif olarak, tetrasiklinler pasif difüzyon veya aktif taşıma mekanizmaları yoluyla bakteri hücrelerine girebilir ve aktif taşıma mekanizmalarının her ikisi de aktif alım için ATP ve Mg 2+ gerektirir (49–51).

Tigesiklin ve eravasiklin, ribozomal 30S alt birimini hedef alarak, aminoasıl-tRNA moleküllerinin A bölgesine girişini engelleyerek ve amino asitlerin peptid zincirlerine dahil olmasını önleyerek bakteriyel büyümeyi engeller. Tigesiklinin gücü, minosiklinin ve geleneksel tetrasiklinlerin gücünü üç ila yirmi kat aşar (47,52).

2.4.2. Tigesiklinin Farmakokinetik Özellikleri

Bir ilacın FK/FD profili, antibakteriyel etkinliğin öngörülmesinde temel bir parametre olarak kabul edilir. Tigesiklin özelinde değerlendirildiğinde, bu ilişki en iyi şekilde plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanın (EAA) MİK'e oranı (EAA/MİK) ile tanımlanmaktadır. Bu oran, ilacın hedef mikroorganizmaya karşı etkinliğini belirlemede kritik bir FK/FD indeksi olarak öne çıkmakta ve tigesiklinin zaman bağımlı, ancak post-antibiyotik etkisi olan bir antibiyotik profiline sahip olması nedeniyle klinik etkinliği açısından belirleyici bir göstergedir (47,53). Tigesiklinin önerilen standart doz rejimi, 100 mg'lık yükleme dozunu takiben her 12 saatte bir 50 mg idame dozu şeklindedir. FK özellikleri incelendiğinde, tigesiklinin vücutta oldukça geniş bir doku dağılımına sahip olduğu görülmektedir; bu durum, ilacın dağılım hacminin 7–10 L/kg arasında değişmesiyle

açıklanabilir. Tigesiklinin sistemik klirensi 0,2–0,3 L/h/kg aralığında olup, eliminasyon yarı ömrü ise 37 ila 67 saat arasında değişmektedir. Bu parametreler, ilacın vücutta uzun süre kaldığını ve doku penetrasyonunun yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca tigesiklin, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu bağlanma davranışı atipik ve nonlineer bir karakter gösterebilir. Bu da ilacın serbest fraksiyonunun değişken olmasına yol açabilmektedir (54). İn vitro çalışmalar, tigesiklinin hem gram pozitif hem de gram negatif pek çok patojene karşı yüksek düzeyde antimikrobiyal aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Yaghoubi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, tigesiklinin 3 mg/kg dozunda uygulandığında zamana bağlı bakterisidal etki gösterdiği ve bu etkinin uzun süreli bir post-antibiyotik etki ile birlikte seyrettiği rapor edilmiştir (55).

Tigesiklinin önerilen standart doz rejimi (50 mg, 12 saatte bir kez), klinik uygulamada etkinliği açısından halen tartışmalı bir konudur. Son dönemde gerçekleştirilen bazı klinik çalışmalar, standart doz tigesiklinin belirli hasta gruplarında özellikle kritik hastalar ve dirençli patojenlerle enfekte olanlarda yetersiz antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmiştir (56,57). Buna karşılık, bazı veriler tigesiklinin yüksek dozda uygulanmasının (100 mg, 12 saatte bir kez) hastane kaynaklı pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlarda daha olumlu klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (58). Ayrıca, MDR bakteriyel enfeksiyona sahip yoğun bakım hastalarında yüksek doz tigesiklin kullanımının daha yüksek klinik iyileşme oranlarıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (59). Bu bağlamda, tigesiklinin etkinliğini maksimize etmek ve tedavi başarısını artırmak amacıyla, farklı hasta popülasyonlarına özgü dozaj optimizasyonunun gerekliliği gündeme gelmektedir (54).

Emilim

Tigesiklin yalnızca intravenöz yolla uygulanabilecek şekilde geliştirilmiş olup, oral biyoyararlanımı klinik açıdan anlamlı değildir. Tigesiklin intravenöz olarak uygulandığında %100 biyoyararlanıma sağlamaktadır (60).

Dağılım

Tigesiklin yüksek oranda proteine bağlanır ve diğer mevcut tetrasiklinlerle karşılaştırıldığında büyük bir dağılım hacmine sahiptir. Safra kesesi, akciğer ve kolondaki tigesiklin konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından daha yüksekken (61), kemik ve

sinoviyal sıvıdaki tigesiklin konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından daha düşüktür (62). Tablo 2.2’de tigesiklinin farmakokinetiği ile ilgili bazı veriler gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Tigesiklin farmakokinetiği (61)

Farmakokinetik parametre	Değer
Protein bağlama	%71–%89
Dağıtım hacmi	7–9 L/kg
Tepe konsantrasyonu	0,6–1,5 µg/mL
Çukur seviyesi	0,13 µg/mL
Konsantrasyon eğrisinin altındaki alan	5 µgh/mL
Metabolizma	Yaygın olarak metabolize edilmez
Eliminasyon yarı ömrü	36 saat
Eliminasyon yolu	Safra atılımı

Metabolizma

İn vitro çalışmalar tigesiklinin kapsamlı bir şekilde metabolize edilmediğini göstermiştir (61). Glukuronidasyon yoluyla az miktarda metabolizma meydana gelebilir. Tigesiklinin yaklaşık 36 saatlik bir yarı ömrü vardır (28,61).

Eliminasyon

Esas olarak safra ve dışkıda değişmemiş ilaç ve metabolitler olarak atılır (%59). İlacın bir başka atılma yolu ise, idrarla değişmemiş ilaç olarak gerçekleşmektedir. FK çalışmalara dayanarak yaşa, cinsiyete veya ırka bağlı olarak dozaj ayarlaması gerekmemektedir (61).

2.4.3. Tigesiklinin Farmakodinamik Özellikleri

Tigesiklinin FD özellikleri, klasik tetrasiklinlerden türetilmiş olmasına rağmen, MDR patojenlere karşı etkili olacak şekilde geliştirilmiştir. FD açıdan değerlendirildiğinde, tigesiklin için en anlamlı FK/FD parametre EAA/MİK oranıdır (63). Yapılan çalışmalarda tigesiklinin etkinliğinin, bu parametreye bağlı olarak optimize edildiği gösterilmiştir. Özellikle komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında klinik başarı ile EAA/MİK arasındaki doğrudan ilişki gösterilmiştir (64).

Çok sayıda çalışmanın gösterdiği gibi, tigesiklinin *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Acinetobacter baumannii* gibi yaygın patojenlere karşı MİK değerleri oldukça düşüktür. Özellikle gram pozitif organizmalarda MİK₉₀ değerleri genellikle 0.5 mg/L ve altında rapor edilmiştir. *S. aureus* suşlarında tipik olarak 0.25–0.5 mg/L (MRSA dahil), *E. faecalis* suşlarında ise genellikle 0.13–0.25 mg/L arasında değişim göstermektedir (65). Enterobacteriaceae aile üyelerinde (örneğin *E. coli*), tigesiklin MİK₉₀ değerleri çoğu çalışmada 0.25–1 mg/L aralığında olup, %99’dan fazla suş 2 mg/L veya daha düşük konsantrasyonlarla inhibe edilebilmektedir. *A.baumannii* için ise çoğu izolatın %90 üzerinin MİK ≤ 2 mg/L düzeyinde olduğu ve MİK₉₀ değerlerinin genellikle 1–2 mg/L aralığında raporlandığı görülmüştür (66). Tigesiklin ayrıca belirgin bir post-antibiyotik etki göstermektedir. Post-antibiyotik etki, ilacın ortamdan çekilmesinden sonra dahi bakteri çoğalmasının baskılanmaya devam ettiği süreyi ifade eder. Tigesiklinin *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi bakterilerde 1 ila 3 saat arasında değişen post-antibiyotik etki süresi bildirilmiştir. Bu özellik, özellikle aralıklı doz uygulamalarında bakteriyel replikasyonu baskılamak açısından klinik önem taşır (67).

2.4.4. Direnç Mekanizmaları

Yapılan in vitro çalışmalar, tigesikline karşı azalmış duyarlılıkla ilişkili bazı Tet proteinlerinin – özellikle Tet(X), Tet(A), Tet(K) ve Tet(M) – çeşitli mobil genetik elementler aracılığıyla yatay gen transferi sonucu kazanılabileceğini göstermektedir. Bu genler, MİK değerlerinde artışa neden olan mutasyonların edinilmesine katkıda bulunabilir (55). Özellikle tet(X) geninin mobil varyantları hem insan hem de hayvan kaynaklı izolatlarda saptanmış olup, yeni gelişen tigesikline direnç mekanizmaları arasında öne çıkmaktadır (55,68). Tet(X), ilk olarak *Bacteroides* spp.’den izole edilen ve Enterobacteriaceae ile bazı *Acinetobacter* türlerinde de tanımlanan flavin bağımlı bir monooksijenaz enzimidir (55).

2.4.5. Tigesiklinin Yan Etki Profili

Tigesiklinin klinik kullanımı sırasında en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Bulantı, kusma ve diyare en yaygın advers olaylardır ve genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar (69). Hematolojik açıdan yüksek dozda tigesiklin tedavisinin fibrinojen konsantrasyonunda azalmaya, INR ve aPTT değerlerinde artışa neden olduğu bulunmuştur (70). Hepatik toksisite tetrasiklinlerde nadir görülen bir durumdur ve

çoğunlukla yüksek doz alan hastalarda görülür. Tigesiklinin klinik çalışmalarda hepatik enzimleri ve bilirubini artırdığı gösterilmiştir (61). Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin çocuklarda kullanımı, ilacın kalsiyumla yüksek afinitesi nedeniyle çeşitli gelişimsel riskler taşımaktadır. Bu ilaçlar kemik dokusunda ve dişlerde birikerek, hem kemik büyümesini geçici olarak inhibe edebilir hem de diş minesinde geri dönüşümsüz renk değişikliklerine (sarı-gri-kahverengi lekelenme) yol açabilir. Bu etkiler, özellikle kemik gelişiminin hızlı olduğu dönemlerde daha belirgin olup, gebeliğin başından itibaren fetüste ve doğum sonrası 8 yaşına kadar olan çocuklarda görülebilir. Ek olarak, pazarlama sonrası raporlar tigesiklinin akut pankreatit gelişimi ile ilişkilendirildiği göstermiştir (61).

2.4.6. Özel Popülasyonlarda Kullanımı

Pediyatrik Popülasyonda (8–17 Yaş) Kullanımı

Boyut, fizyoloji ve biyolojik gelişimdeki farklılıklar nedeniyle, bir ilacın FK profili çocuklarda yetişkinlerden farklı olabilmektedir ve yaş grupları arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle, pediyatrik hastalarda kullanım için belirli bir dozaj tanımlamak gerekmektedir. 8 ila 16 yaş arasındaki çocuklarda tigesiklinin artan dozlu bir çalışmasında, 12 yaş ve üzeri çocuklarda 2 mg/kg/gün'lük bir dozun, maksimum 50 mg doza kadar uygulanmasının, yetişkinlerde etkili olduğu bildirilen değerlere benzer EAA değerleri sağladığı, ancak 8 ila 11 yaş arasındaki çocuklarda uygun dozun, klirensteki büyük değişkenlik nedeniyle belirlenemediği sonucuna varılmıştır (71).

Geriyatrik Popülasyonda (>65 Yaş) Kullanımı

Yaşlılarda yapılan tekli doz FK çalışmaları, tigesiklinin eliminasyon ve dağılımında genç erişkinlere benzer profil gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle doz ayarlaması önerilmemektedir (72).

Gebelikte Kullanımı

Tigesiklin, tetrasiklin türevi bir antibiyotik olduğu için kemik ve diş gelişimine olası etkileri nedeniyle gebelik kategorisi D olarak sınıflandırılmıştır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kullanımı kontrendikedir ya da yalnızca yaşamı tehdit eden durumlarda, alternatif yoksa ve fayda yüksekse düşünülmelidir (72).

Karaciğer Yetmezliğinde Kullanımı

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh A ve Child Pugh B) doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh C), enjeksiyon için tigesiklinin başlangıç dozu 100 mg olmalı ve ardından her 12 saatte bir 25 mg'lık azaltılmış bir idame dozu uygulanmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child Pugh C) dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve tedavi yanıtı açısından izlenmelidir (72).

Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı

FK çalışmalar, kreatin klirensi <30 mL/dk olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda tigesiklinin eliminasyonunda anlamlı değişiklik olmadığını bu nedenle doz ayarlaması gerekmediğini ortaya koymuştur (72).

2.5. Klinik Yanıt

C-reaktif protein (CRP), stabil bir şekilde korunan akut faz proteinidir ve bu da immünolojik yanıtta merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. Esas olarak interlökin-6'ya yanıt olarak karaciğerde sentezlenir ve fagositozu teşvik eden patojenlerin polisakkaritlerine bağlanır. Birkaç çalışma, CRP'nin enfeksiyon tanısında ve antibiyotik tedavisine yanıtın izlenmesinde yararlı olabileceğini göstermiştir (73).

Biyobelirteçler arasında yer alan CRP ve prokalsitonin (PCT), enfeksiyonların tanımlanmasında, enfeksiyon varlığının öngörülmesinde ve antibiyotik tedavisine verilen yanıtın izlenmesinde klinik olarak anlamlı katkı sağlayan parametrelerdir. CRP, inflamatuvar yanıtı yansıtan akut faz reaktanlarından biri olup, hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz süreçlerde artış gösterebilir. Buna karşın PCT, özellikle bakteriyel enfeksiyonlara daha özgün bir yanıt oluşturarak, enfeksiyonun bakteriyel kökenli olup olmadığının ayrımında ve antibiyotik tedavisinin gerekliliğinin değerlendirilmesinde daha seçici bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Her iki biyobelirteç de, klinik durumun dinamik takibinde ve tedavi sürecinin yönlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (74,75).

Literatürde, PCT düzeyinin başlangıca göre %80 oranında azalmasının, başarılı antibiyotik tedavisiyle anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca PCT, tedavi süresini belirlemede ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde de yol göstericidir

(75). CRP, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında hızlı yükselen bir akut faz reaktandır. Klinik enfeksiyon takibinde, CRP’de tedavi başından itibaren 3–5. günde sonra $\geq$ %70 -75 düşüş, tedavi etkinliğiyle yüksek korelasyon göstermektedir (76).

Lökositöz ve ateş, enfeksiyonun klasik klinik göstergeleri arasında yer alır. Ancak mevcut literatür, vücut sıcaklığındaki artışın enfeksiyon tanısında sınırlı bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Nitekim, enfekte hastaların önemli bir kısmı normotermik seyrederken, ateş varlığı da her zaman enfeksiyona özgü değildir. Ateşin birçok farklı enflamatuvar, otoimmün veya neoplastik süreçte de görülebileceği bilinmektedir (77). Bu nedenle, enfeksiyon tanısında tek başına vücut sıcaklığına dayanmak, tanı doğruluğunu azaltabilir; ateşin yokluğu enfeksiyonu dışlamadığı gibi, varlığı da enfeksiyona özgü değildir (73,78,79). Lökosit (WBC) sayısındaki artış, enfeksiyonla sıklıkla ilişkilendirilen klasik hematolojik yanıt mekanizmalarından biridir. Ancak enfeksiyon varlığında lökositöz kadar lökopeni de gözlemlenebilir; bu durum özellikle ağır sistemik enfeksiyonlar veya immün yetmezlik durumlarında daha belirgindir. Ayrıca, WBC enfeksiyon dışı pek çok faktörden, özellikle glukokortikoid kullanımı gibi ilaçlara bağlı olarak da etkilenebilir. Bu tür etkenler WBC sayısında artışa yol açarak yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda, WBC’nin enfeksiyon tanısında özgüllük ve duyarlılık açısından sınırlı performans sergilediği gösterilmiş, dolayısıyla izole WBC değerlendirmesinin enfeksiyon tanısında yeterli olmadığı vurgulanmıştır (73).

3. MATERYAL VE METOT

Bu retrospektif çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ’de yatmış ve tigesiklin tedavisi almış hastalar taranarak doza bağlı yan etki profilinin ortaya konması planlanmıştır. Çalışmanın yürütülmesine dair yazılı izin alınmış ve bu izinle İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na başvurularak 11.03.2025 tarihinde 2025/7349 numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-1).

Bu uzmanlık tezi Ocak 2022 – Aralık 2024 tarihleri arasında retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak yürütülmüştür. Bu süre zarfında YBÜ’nde yatmakta olup tigesiklin kullanan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil etme kriterleri

- ≥ 48 saat YBÜ yatışı olmak,
- ≥ 72 saat boyunca tigesiklin tedavisi almak,
- ≥ 18 yaş,

Hariç tutma kriterleri

- Eksik verilere sahip hastalar

3.1. Değerlendirme

Çalışma kapsamında belirlenen yıllar arasında tigesiklin tedavisi alan hastaların verileri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Bilgi toplama işlemi, belirlenen sürede tigesiklin tedavisi alan tüm hastaların incelenmesi ve çalışmaya dahil edilmesiyle oluşturulmuştur. Tigesiklin tedavisi alan hastalar düşük doz alan grup (50 mg, 12 saatte bir kez) ve yüksek doz alan grup (100 mg, 12 saatte bir kez) olacak şekilde kayıt altına alınmıştır. Hastaların klinik ve sosyodemografik bilgileri (yaş, cinsiyet, komorbidite), yatış nedeni, yatış tarihi, YBÜ’de yatış süresi, laboratuvar değerleri takip formu aracılığı ile kişisel gizlilik şartlarına azami derecede riayet edilerek kaydedilmiştir (EK-2). Kaydı bulunan laboratuvar değerleri tigesiklin tedavi süresinin belirlenen zaman aralıklarına göre toplanmıştır. Bu zaman aralıkları; tigesiklin tedavisi başlamadan hemen önceki değer, tedavinin başladığı üçüncü gün, tedavinin bittiği gün, tedavi bittikten sonraki üçüncü ve beşinci günler olmak üzere kaydedilmiş olup tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerindeki değişim izlenmiştir.

Bu değerler sırasıyla;

-Biyokimya parametrelerinden serum kreatinin, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, amilaz, lipaz, sodyum ve kalsiyum değerleri

-Koagölasyon parametrelerinden INR, aPTT ve PTZ değerleri

-Hematolojik parametrelerden WBC, PLT, HGB

-Enfeksiyon parametrelerinden ise CRP ve PCT şeklindedir.

Literatür taranarak benzer çalışmalar dikkate alındığında tigesiklin tedavisine alınan laboratuvar yanıtın sağlıklı değerlendirilebilmesi için çalışmaya en az üç gün (en az 6 doz) tigesiklin alan hastalar dahil edilmiştir (80,81).

Hastane bilgi yönetim sistemi incelenerek elde edilen laboratuvar bulguları ve verilerin kaydı klinik eczacı tarafından formlara kaydedilerek muhafaza edilmiştir.

3.2. Klinik kürün değerlendirilmesi

Enfeksiyon tedavisinin değerlendirilmesinde klinik küre ulaşılma durumu genellikle, CRP değerlerinde başlangıç değerine göre en az %30'luk bir azalma ve enfeksiyonun klinik belirti ve semptomlarının bulunmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Bununla birlikte PCT düzeyinin başlangıça göre %80 oranında azalması (75) ve CRP'de tedavi başından itibaren 3–5. günden sonra $\geq$ %70-75 düşüş klinik kürü göstermektedir (76). Çalışmamızda klinik kür enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının önerisi üzerine semptomların ortadan kalkmasının yanı sıra WBC düzeylerinin normal aralığa gelmesi, PCT düzeyinin başlangıça göre %80 oranında azalması ve CRP düzeyinin başlangıça göre %70 oranında azalması şeklinde tanımlanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (Statistical Package for the Social Sciences-SPSS, IBM corp., ABD) versiyon 27.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada yer alan değişkenlerden nitel veriler sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. Nicel verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov Smirnov testi kullanılarak belirlenmiş olup nicel veriler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde özetlenmiştir. İstatistik analizlerde kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi, Yates düzeltilmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nicel değişkenler için ise iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi

kullanılmıştır. Uygulanan istatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmada değerlendirilen 145 hastanın %68.3'ü erkek, %31.7'si kadındı. Yaş ortalaması 63.9 ± 18.2 yıl olup, ortalanca yaş 68'dir. Komorbidite dağılımına bakıldığında, hastaların %28.3'ünün ek hastalığı bulunmazken, en sık görülen komorbidite sayısı üç (%24.1) olarak belirlendi. Yatış nedenleri arasında medikal nedenler (%69.0), cerrahi ya da trafik kazasına bağlı nedenlere (%31.0) kıyasla daha yaygındı. Hastaların büyük çoğunluğu acil servisten (%77.9) kabul edilmişti. Çalışmaya dahil edilen hastalarda mortalite oranı %64.6 olarak saptanmıştır. Medyan yatış süresi 42 gün, tigesiklin tedavi süresi (medyan) ise 11 gündür. Tigesiklin tedavisi genellikle ampirik olarak başlatılmış (%66.9) ve en sık düşük dozda (%64.1) uygulanmıştır. Mikrobiyolojik duyarlılık açısından hastaların %35.2'sinde duyarlılık saptanmış olup %22.1'inde ise direnç gözlenmiştir. Hastalara ait diğer demografik ve tedaviye ilişkin değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastaların Demografik ve Tedaviye İlişkin Özellikleri

Değişkenler		
Cinsiyet (n, %)	Erkek	99 (68.3)
	Kadın	46 (31.7)
Yaş (ortalama $\pm$ standart sapma)		63.94 $\pm$ 18.18
Yatış süresi (Medyan (min-max)-gün)		42(6-375)
Komorbidite sayısı (n, %)	0	41 (28.3)
	1	25 (17.2)
	2	22 (15.2)
	3	35 (24.1)
Eşzamanlı kullanılan ilaç sayısı (Medyan (min-max)-gün)		15(8-26)
Yatış nedeni (n, %)	Cerrahi ya da trafik kazası	45 (31.0)
	Medikal	100 (69.0)
Geliş şekli (n, %)	Acil	113 (77.9)
	Devir	32 (22.1)
Çıkış şekli (n, %)	Taburcu	20 (13.9)
	Devir	31 (21.5)
	Mortalite	93 (64.6)
Tigesiklin başlama sebebi (n, %)	Ampirik	97 (66.99)
	Etkene Yönelik	48 (33.1)
Tigesiklin tedavi süresi (Medyan (min-max)-gün)		11(3-23)
Tigesiklin dozu (n, %)	Düşük doz	93 (64.1)
	Yüksek doz	52 (35.9)
Tigesiklin duyarlılığı (n, %)	Yok	62 (42.8)
	Duyarlı	51 (35.2)
	Dirençli	32 (22.1)

Tigesiklin tedavisine ek olarak hastaların büyük bir kısmına Meropenem ve/veya Kolistin gibi antibiyotikler de verilmiş, özellikle üçlü kombinasyonlar (%10.3 Meropenem+Kolistin+Tigesiklin; %6.9 Meropenem+Kolistin+diğer) dikkat çekmiştir. Tedavi öncesinde hastaların %86.7'sinin en az bir farklı antibiyotik aldığı belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Cinsiyete Göre Tigesiklin Dozunun Dağılımı

Değişken		Cinsiyet		<i>p</i>
		Erkek	Kadın	
Tigesiklin Dozu	Düşük doz	65 (65.66)	28 (60.87)	0.709*
	Yüksek doz	34 (34.34)	18 (39.13)	

*:Yates düzeltilmeli ki-kare test

Verilen tabloya göre tigesiklin dozu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.709$). Erkek hastaların %65.7'sine düşük doz, %34.3'üne ise yüksek doz tigesiklin uygulanmıştır. Kadınlarda ise bu oranlar sırasıyla %60.9 ve %39.1'dir. Her iki cinsiyette de düşük doz daha sık tercih edilmiş olmakla birlikte, doz dağılımları cinsiyete göre benzerlik göstermektedir. Ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum, tigesiklin dozunun belirlenmesinde cinsiyetin etkili bir faktör olmadığını düşündürmektedir.

Tablo 4.3. Cinsiyete Göre Yaş Değişkeninin Tanımlayıcı İstatistikler ile Karşılaştırılması

Değişken	Cinsiyet				<i>p</i>
	Erkek		Kadın		
Yaş	62.98 ± 17.35	66 (18-92)	66 ± 19.88	71 (18-95)	0.125*

*:Mann Whitney U testi

Bu veriye göre erkek hastaların yaş ortalaması 62.98 ± 17.35 yıl (medyan: 66), kadın hastaların ise 66 ± 19.88 yıl (medyan: 71) olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar kadın hastaların yaş ortalaması ve medyan yaşı erkeklere kıyasla daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.125$). Bu sonuç, çalışmadaki yaş dağılımının cinsiyete göre benzer olduğunu ve yaşın cinsiyetle anlamlı bir ilişkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.4. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalarda Görülen Komorbidite Dağılımı

Komorbiditeler	n	%
Hipertansiyon	61	21.48
Tip 2 diyabet	37	13.03
KOAH	28	9.86
Kalp yetmezliği	19	6.69
Hiperlipidemi	15	5.28
Kroner arter hastalığı	12	4.23
Alzheimer	10	3.52
Atriyal fibrilasyon	10	3.52
Benin prostat hiperplazisi	10	3.52
Parkinson	9	3.17
Serebrovasküler olay	8	2.82
Astım	6	2.11
Diğerleri	59	20.77
Toplam	284	100

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Bu tabloda yer alan veriler, hastalarda görülen komorbidite dağılımını göstermektedir. Toplamda 284 komorbidite kaydedilmiş olup, her hasta birden fazla hastalığa sahip olabilir.

En sık görülen komorbidite hipertansiyon olup, tüm komorbiditelerin %21.5'ini oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla tip 2 diyabet (%13.0), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) (%9.9), ve kalp yetmezliği (%6.7) takip etmektedir.

Tablo 4.5. Komorbidite Sayısına Göre Hastaların Çıkış Şeklinin Karşılaştırılması

Değişken		Komorbidite sayısı n (%)								p*
		0	1	2	3	4	5	6	7	
Çıkış Şekli	Taburcu	10 (24.39)	5 (20.00)	3 (13.64)	2 (5.88)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.232
	Devir	12 (29.27)	6 (24.00)	4 (18.18)	4 (11.76)	2 (33.33)	2 (18.18)	0 (0.00)	1 (33.33)	
	Mortalite	19 (46.34)	14 (56.00)	15 (68.18)	28 (82.35)	4 (66.67)	9 (81.82)	2 (100.00)	2 (66.67)	

*: Pearson ki-kare testi

Çalışmada, komorbidite sayısı arttıkça hastaların çıkış şekillerinde belirgin bir değişim gözlenmiştir. Komorbiditesi olmayan hastalarda taburcu oranı %24.4 iken, bu oran 3 ve üzeri komorbiditeye sahip hastalarda belirgin şekilde azalmış ve bazı gruplarda hiç taburcu olmamıştır. Buna karşılık, mortalite oranı komorbidite sayısı arttıkça artış göstermiştir. Ancak bu farklılıklara rağmen, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.6. Tigesiklin Başlama Sebebine Göre Hastaların Çıkış Şeklinin Karşılaştırılması

Değişken		Tigesiklin Başlama Sebebi n(%)		<i>p</i> *
		Ampirik	Etkene yönelik	
Çıkış Şekli	Taburcu	11 (11.34)	9 (19.15)	0.435
	Devir	22 (22.68)	9 (19.15)	
	Mortalite	64 (65.98)	29 (61.70)	

*:Pearson ki-kare testi

Verilere göre, tigesiklin tedavisinin başlanma nedeni ile hastaların çıkış şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.435$). Ampirik başlanan hastalarda taburcu oranı %11.34 iken, etkene yönelik başlananlarda bu oran %19.15'dir. Mortalite oranları ise her iki grupta da yüksektir. Bu sonuç, tigesiklinin başlanma şeklinin hastanın prognozu üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını, çıkış şekillerinin her iki grupta benzer dağıldığını göstermektedir.

Tablo 4.7. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalardan Alınan Kültür Türlerinin Dağılımı

Kültür adı	n	%
Solunum yolu sekresyonu	95	55.24
Tam otomize kan	35	20.35
İdrar	32	18.61
Yara	6	3.48
Balgam	2	1.16
Katater	1	0.58
Beyin omurilik sıvısı	1	0.58
Toplam	172	100

Bu veriler, tigesiklin tedavisi öncesinde alınan kültür örneklerinin türlerine göre dağılımını göstermektedir. En sık alınan kültür, solunum yolu sekresyonuna ait kantitatif kültür olup tüm örneklerin %55.2'sini oluşturmuştur. Bunu sırasıyla tam otomize kan kültürü (%20.4) ve idrar kültürü (%18.6) takip etmektedir. Bu dağılım, enfeksiyon şüphesiyle en sık solunum yolu kaynaklı örneklerin değerlendirildiğini ve tedavi kararlarının ağırlıklı olarak bu kültür sonuçlarına dayandığını göstermektedir.

Tablo 4.8. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalarda Mikrobiyolojik Kültürlerde Üreyen Patojenlerin Dağılımı

Mikrobiyolojik kültürde üreyen Patojenler	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	64	46.72
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	18.25
<i>Enterococcus faecium</i>	11	8.03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	7.3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	5.1
Diğerleri	20	14.6
Toplam	137	100

Mikrobiyolojik kültür sonuçlarına göre izole edilen patojenler arasında *Acinetobacter baumannii* en sık saptanan etken olup, toplam izolatların %46.72'sini oluşturmaktadır. Bu, çalışmada yoğun olarak karşılaşılan dirençli bakterilerden biri olarak dikkat çekmektedir. *Klebsiella pneumoniae* %18.25 (n=25) ile ikinci en yaygın patojen olurken, *Enterococcus faecium* %8.03 (n=11) oranında saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* ise %7.3 (n=10) ile benzer şekilde önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak öne çıkmaktadır.

Tablo 4.9. Tigesiklin Tedavisi Alan Hastalarda Kullanılan Kombinasyon Antibiyotiklerin Dağılımı

Kombinasyon antibiyotikler	n	%
Meropenem	69	33.5
Kolistin	61	29.61
Teikoplanin	20	9.71
Ampisilin-sulbaktam	11	5.33
Linezolid	8	3.88
Pipersilin-tazobaktam	7	3.4
Trimetoprim-sülfametaksazol	7	3.4
Amikasin	7	3.4
Diğerleri	16	7.77

Çalışmada uygulanan kombinasyon antibiyotik tedavileri incelendiğinde, en sık tercih edilen ajan meropenem olup toplam kullanımın %33.5'ini oluşturmaktadır. İkinci sırada yer alan kolistin %29.61 ile MDR gram negatif bakterilere karşı sıklıkla başvurulmuş bir diğer önemli ajandır. Teikoplanin %9.71 oranında kullanılmış olup özellikle gram pozitif koklara yönelik tercih edilmiştir. Bu dağılım, tedavi stratejilerinin büyük ölçüde direnç profiline göre şekillendiğini ve çoklu antibiyotik kombinasyonlarına ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.10. Tigesiklin Dozuna Göre Tedavi Sonrası Klinik Kür ve Çıkış Şeklinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Tigesiklin Dozu n (%)		p
		Düşük doz	Yüksek doz	
WBC (x 10 ³ /μL)	Klinik kür	15 (31.91)	7 (25.93)	0.781**
	Klinik kür değil	32 (68.09)	20 (74.07)	
CRP (mg/dL)	Klinik kür	26 (29.55)	13 (26.53)	0.859**
	Klinik kür değil	62 (70.45)	36 (73.47)	
PCT (ng/mL)	Klinik kür	14 (16.47)	7 (14.89)	1.0**
	Klinik kür değil	71 (83.53)	40 (85.11)	
Çıkış Şekli	Taburcu	14 (15.05)	6 (11.76)	0.022*
	Devir	26 (27.96)	5 (9.80)	
	Mortalite	53 (56.99)	40 (78.43)	

*: Pearson ki-kare testi; **: Yates düzeltilmeli ki-kare testi
CRP: C-reaktif proteini; PCT: Prokalsitonin; WBC: Lökosit

Tigesiklin tedavisinden sonraki ilk 24 saatte, yalnızca %29.7 oranında hastada WBC değerleri normale dönmüş; CRP düzeylerinde %70 oranında gerileme ve normal aralığa dönüş ise %28.5 oranında gözlenmiştir. Bu bulgular, tedaviye yanıtın sınırlı olduğunu göstermektedir.

Tedavi öncesi ortalama WBC değeri 12.1 x10³/μL olup, tedavinin 5. günü sonunda bu değer 9.75 x10³/μL'e düşerek inflamatuvar yanıt açısından kısmi bir azalma göstermiştir. Benzer şekilde, CRP düzeyi başlangıçta ortalama 14.2 mg/dL iken, tedavi sonunda 8.8 mg/dL'e kadar gerilemiştir. PCT düzeyi ise başlangıçta ortalama 5.1 ng/mL olarak saptanmış, tedavi sonunda 1.7 ng/mL seviyelerine düşmüştür.

Tigesiklin tedavi dozları ile laboratuvar parametrelerinin düzelme oranları ve klinik sonuçları karşılaştırıldığında, düşük doz ve yüksek doz grupları arasında WBC, CRP ve PCT düzeylerinin normal aralığa dönme oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.781$, $p=0.859$ ve $p=1.000$). Ancak klinik sonuçları açısından değerlendirildiğinde, özellikle çıkış şekli bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.022$). Yüksek doz alan hastalarda taburcu oranı daha düşük (%11.76), mortalite oranı ise belirgin şekilde daha yüksek (%78.43) bulunmuştur. Tigesiklin tedavi süresi açısından ise gruplar arasında fark görülmemiştir (ortalama yaklaşık 11 gün, $p=0.911$).

Tablo 4.11. Tedavi Sürecinde Hematolojik Parametrelerin Zamana Bağlı Değişimi

Parametre	Tigesiklin tedavi günleri					İstatistiksel analiz	
	İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonra 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün	Gruplar arası Karşılaştırma (p_1)	Grup içi Karşılaştırma (p)
PLT sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (medyan, [min-maks])	193 [4-1172]	182.5 [24-1562]	161.5 [8-890]	177 [6-1524]	216 [10-1480]	$p_1=0.384$	
HGB (g/dL) (medyan, [min-maks])	9.3 [6.2-18.1]	9.5 [6.8-17.5]	9.6 [6.4-20.1]	9.35 [5.8-15]	9.05 [5.8-13.9]	$p_1=0.013$	Tedavi sonrası 5. Gün - Tedavi sonrası 24 saat $p=0.006$

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi
HGB: Hemoglobin; PLT: Trombosit

Tigesiklin tedavisi sürecinde PLT değerlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde, tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.384$, Friedman testi). Tigesiklin tedavisi süresince hastaların HGB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p=0.013$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan hemoglobin düzeyi 9.3 g/dL olup, tedavi süresince ve sonrasında bu düzeylerde hafif dalgalanmalar izlenmiştir. Tedavi sonrası 24. saatte HGB değeri 9.6 g/dL'ye yükselmiş, ancak tedavi sonrası 5. günde bu değer tekrar düşerek 9.05 g/dL'ye gerilemiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda, tedavi sonrası 5. gün ile tedavi sonrası 24. saat arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.006$), bu da kısa süreli bir yükselişin ardından HGB düzeylerinde düşüş yaşandığını göstermektedir. Bunun dışında, diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.12. Tedavi Sürecinde Koagülasyon Parametrelerinin Zamana Bağlı Değişimi

Parametre	Tigesiklin tedavi günleri					İstatistiksel analiz	
	İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün	Gruplar arası Karşılaştırma (p_1)	Grup içi Karşılaştırma (p)
INR (medyan, [min-maks])	1.24 [0.88-3.79]	1.28 [0.95-13]	1.42 [0.95-11.45]	1.3 [1.02-3.89]	1.18 [0.99-2.36]	$p_1 = 0.001$	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p=0.004$ Tedavi sonrası 5. gün - Tedavi sonrası 24 saat $p=0.004$
aPTT (sn) (medyan, [min-maks])	28.5 [15.5-300]	32 [18.9-441]	32.85 [18.6-254]	33.2 [20.1-141.4]	28.3 [20.2-53.6]	$p_1 < 0.001$	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 3. gün $p=0.002$ İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p=0.001$
PTZ (sn) (medyan, [min-maks])	14.7 [10.7-44.9]	15.2 [11.3-138]	16.8 [3.17-110.1]	15.3 [12.2-41.7]	14.1 [7.5-26.2]	$p_1 = 0.002$	Tedavi sonrası 5. gün - Tedavi sonrası 24 saat $p=0.004$ İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p=0.008$

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı; INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran-International Normalized Ratio; PTZ: protrombin zamanı

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların INR düzeylerinde zamana bağlı olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir ($p=0.001$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan INR değeri 1.24 olup, tedavi süresince ve sonrasında bu değerlerde dalgalanmalar saptanmıştır. Özellikle tedavi sonrası ilk 24 saat içinde INR değeri belirgin şekilde artarak 1.42'ye ulaşmış ve bu artış, tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Aynı şekilde, tedavi sonrası 5. gün ile tedavi sonrası 24. saat arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$).

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların aPTT değerlerinde zaman içinde anlamlı bir değişim gözlenmiştir ($p<0.001$, Friedman testi). Tedavi öncesi ilk 24 saat içinde aPTT 'nin medyan değeri 28.5 saniye iken, tedavi sürecinde ve sonrasında bu değerlerde artış gözlenmiştir. Özellikle tedavi sonrası ilk 24 saatte aPTT değeri 32.85 saniye, tedavi sonrası 3. günde 33.2 saniyeye yükselmiştir.

Grup içi karşılaştırmalarda, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. gün ($p=0.002$) ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 24. saat ($p=0.001$) arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu bulgular, tigesiklin tedavisinin özellikle erken dönemde aPTT değerlerinde anlamlı bir artışa neden olabileceğini göstermektedir. Ancak tedavi sonrası 5. günde aPTT değeri tekrar 28.3 saniyeye düşmüş ve tedavi öncesi değerle fark göstermemiştir ($p=1.000$), bu da etkinin geçici olabileceğini düşündürmektedir. Diğer zaman dilimleri arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların PTZ (protrombin zamanı) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmiştir ($p=0.002$, Friedman testi). Tedavi öncesi median PTZ değeri 14.7 saniye iken, tedavi sonrası 24. saatte bu değer belirgin şekilde artarak 16.8 saniyeye ulaşmıştır. Bu artış, hem tedavi öncesine göre ($p=0.008$) hem de tedavi sonrası 5. güne göre ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer zaman noktaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Özellikle tedavi sonrası 3. gün, tedavi sonrası 3. gün ve tedavi sonrası 5. gün arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Tablo 4.13. Tedavi Sürecinde Biyokimya Parametrelerinin Zamana Bağlı Değişimi

Parametre	Tigesiklin tedavi günleri					İstatistiksel analiz	
	İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün	Gruplar arası Karşılaştırma (p_1)	Grup içi Karşılaştırma (p)
Kreatinin (mg/dL) (medyan, [min-maks])	0.9 [0.2-7.1]	0.9 [0-7.5]	1 [0.2-6.2]	1 [0.3-4.3]	0.8 [0.2-5.4]	$p_1 = 0.367$	
Sodyum (mmol/L) (medyan, [min-maks])	141 [130-181]	142 [128-176]	143 [130-164]	140 [130-157]	140.5 [129-159]	$p_1 = 0.359$	
Kalsiyum (mg/dL) (medyan, [min-maks])	8.2 [4.8-10.8]	8 [4.7-11.5]	7.8 [4.4-11.9]	7.9 [3.8-10.3]	8.15 [4.6-10.9]	$p_1 = 0.001$	Tedavi sonrası 24 saat - Tedavi sonrası 5. Gün $p=0.040$ Tedavi sonrası 24 saat - İlk 24 saat $p=0.004$
Total bilirubin (mg/dL) (medyan, [min-maks])	0.72 [0.24-4.32]	0.8 [0.22-8.59]	1.03 [0.1-9.96]	1.07 [0.3-15.6]	0.89 [0.2-12.7]	$p_1 < 0.001$	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 3.Gün $p=0.027$ İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p<0.001$
Direkt bilirubin (mg/dL) (medyan, [min-maks])	0.19 [0.04-2.31]	0.22 [0.03-5.46]	0.29 [0.03-6.87]	0.31 [0.03-10.79]	0.28 [0.05-6.35]	$p_1 = 0.001$	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 3. gün $p=0.019$ İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p=0.001$

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların kreatinin düzeylerinde zamana bağlı olarak belirgin bir değişiklik izlenmemiştir. Tedavi öncesi medyan kreatinin değeri 0.9 mg/dL olup,

tedavi sırasında ve sonrasında bu değerlerde küçük dalgalanmalar görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.367$, Friedman testi).

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların serum sodyum düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0.359$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan sodyum düzeyi 141 mmol/L iken, tedavi sırasında ve sonrasında bu değerlerde hafif dalgalanmalar izlenmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve klinik açıdan önemli bir hiponatremi veya hipernatremi tablosu izlenmemiştir. Sonuç olarak, tigesiklin tedavisinin sodyum düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı ve elektrolit dengesini anlamlı şekilde bozmadığı görülmektedir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların serum kalsiyum düzeylerinde zaman içinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir ($p=0.001$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan kalsiyum düzeyi 8.2 mg/dL olup, tedavi süresince bu değerlerde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı dalgalanmalar izlenmiştir. Özellikle tedavi sonrası 24. saatte medyan kalsiyum değeri 7.8 mg/dL'ye düşmüş ve bu değer, tedavi öncesine göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0.004$). Aynı zamanda tedavi sonrası 24. saat ile 5. gün arasındaki fark da anlamlıdır ($p=0.040$), bu da düzeylerin zaman içinde toparlandığını göstermektedir. Diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda ise anlamlı farklılıklar saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların total bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmiştir ($p<0.001$, Friedman testi). Tedavi öncesi dönemde medyan total bilirubin düzeyi 0.72 mg/dL olup, tedavi süresince ve sonrasında bu düzeylerde belirgin bir artış izlenmiştir. Özellikle tedavi sonrası 24. saatte bilirubin düzeyi 1.03 mg/dL'ye yükselmiş ve bu artış, hem tedavi öncesine göre ($p<0.001$) hem de tedavi sonrası 3. güne göre ($p=0.027$) anlamlı bulunmuştur.

Diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca, tedavi öncesi ile tedavi sırasındaki 3. gün veya 5. gün sonrası arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların direkt bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmiştir ($p=0.001$, Friedman testi). Tedavi öncesi dönemde medyan direkt bilirubin düzeyi 0.19 mg/dL iken, özellikle tedavi sonrası erken dönemde bu düzeyde belirgin bir artış meydana gelmiştir. Tedavi sonrası 24. saatte değer 0.29 mg/dL'ye

yükselmiş olup, bu artış hem tedavi öncesine göre ($p=0.001$) hem de tedavi sonrası 3. güne göre ($p=0.019$) anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte, tedavi sonrası 3. gün, 5. gün ve diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. gün ya da 5. gün sonrası değerleri arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tablo 4.14. Tedavi Sürecinde Hepatik Parametrelerin Zamana Bağlı Değişimi

Parametre	Tigesiklin tedavi günleri					İstatistiksel analiz	
	İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün	Gruplar arası Karşılaştırma (p_1)	Grup içi Karşılaştırma (p)
AST (IU/L) (medyan, [min-maks])	40 [6-1538]	33.5 [7-322]	50 [10-6100]	48 [2-1001]	53 [10-343]	$p_1 = 0.002$	Tedavi sonrası 3. gün - Tedavi sonrası 3. gün $p = 0.029$ Tedavi sonrası 3. gün - Tedavi sonrası 5. gün $p = 0.010$
ALT (IU/L) (medyan, [min-maks])	28 [5-989]	26.5 [4-301]	32 [2-1566]	33 [5-213]	43 [5-238]	$p_1 = 0.061$	
GGT (IU/L) (medyan, [min-maks])	46.5 [8-883]	39 [9-1068]	39 [9-473]	38.5 [8-634]	49 [10-443]	$p_1 < 0.001$	Tedavi sonrası 24 saat - Tedavi sonrası 5. gün $p = 0.027$ Tedavi sonrası 24 saat - İlk 24 saat $p = 0.003$

							Tedavi sonrası 3. gün - İlk 24 saat $p=0.012$
ALP (IU/L) (medyan, [min-maks])	111 [22-954]	115 [19-1079]	154 [38-1873]	183,5 [55-1275]	173 [43-867]	$p_1 = 0.107$	

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama-glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların AST düzeylerinde zamanla anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p=0.002$, Friedman testi). Tedavi öncesi dönemde medyan AST değeri 40 U/L iken, tedavi sırasında 3. günde bu değer 33.5 U/L'ye düşmüştür. Ancak tedavi sonrası 3. ve 5. günlerde, AST düzeylerinde tekrar bir artış gözlenmiş ve bu artışlar tedavi sonrası 3. gün ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ($p=0.029$ ve $p=0.010$). Bu durum, AST düzeyinde tedavi sırasında geçici bir düşüş olup, tedavi sonrası yeniden yükselme eğilimine işaret etmektedir. Buna karşın, diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Özellikle tedavi sonrası 24. saatte medyan AST değerinin 50 U/L'ye yükselmesi dikkat çekici olmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı bir artış oluşturmamıştır.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların ALT düzeylerinde zamana bağlı olarak bazı dalgalanmalar izlenmiş olsa da, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.061$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan ALT düzeyi 28 U/L iken, tedavi sırasında 3. günde 26.5 U/L'ye düşmüş, tedavi sonrası 24. saatte ise 32 U/L'ye yükselmiştir. Bu değerler, tedavi sonrası 3. ve 5. günlerde sırasıyla 33 ve 43 U/L olarak kaydedilmiştir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların GGT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmiştir ($p<0.001$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan GGT düzeyi 46.5 U/L iken, tedavi süresince ve sonrasında bu değerlerde dalgalanmalar yaşanmıştır. Özellikle tedavi sonrası 24. saatte GGT düzeyi 39 U/L'ye düşmüş olup, bu düşüş hem tedavi öncesine göre ($p=0.003$) hem de tedavi sonrası 3. güne göre ($p=0.012$) anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, tedavi sonrası 24. saat ile 5. gün kaydedilen GGT değerleri arasındaki fark da anlamlıdır ($p=0.027$), bu da GGT düzeyinin tedavi sonrası erken dönemde azaldığını,

sonrasında tekrar yükselme eğilimine girdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların ALP düzeylerinde zamanla artış eğilimi gözlenirse de, bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.107$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan ALP değeri 111 U/L olup, tedavi sırasında ve sonrasında bu değerde artışlar meydana gelmiştir. Özellikle tedavi sonrası 24. saatte 154 U/L, 3. günde 183.5 U/L ve 5. günde 173 U/L olarak ölçülen medyan değerler, ALP düzeyinde bir yükselme eğilimine işaret etmektedir. Ancak bu artışlara rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Tablo 4.15. Tedavi Sürecinde Pankreatik Parametrelerin Zamana Bağlı Değişimi

Parametre	Tigesiklin tedavi günleri					İstatistiksel analiz	
	İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün	Gruplar arası Karşılaştırma (p_1)	Grup içi Karşılaştırma (p)
Amilaz (mg/dL) (medyan, [min-maks])	59 [5-731]	57 [10-443]	64 [9-579]	47 [12-337]	55,5 [23-343]	$p_1 = 0.679$	
Lipaz (mg/dL) (medyan, [min-maks])	34.5 [0-473]	42 [1.2-503]	54.5 [2-865]	34.2 [7-402]	29.1 [5.9-379]	$p_1 = 0.470$	

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların amilaz düzeylerinde zaman içinde hafif dalgalanmalar gözlemlenmiş olsa da bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.679$, Friedman testi). Tedavi öncesi medyan amilaz değeri 59 U/L iken, tedavi süresince ve sonrasında bu değerler sırasıyla 57, 64, 47 ve 55.5 U/L olarak ölçülmüştür.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların lipaz düzeylerinde zamanla dalgalanmalar gözlemlenmiş olsa da, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.470$,

Friedman testi). Tedavi öncesi medyan lipaz değeri 34.5 U/L iken, tedavi sırasında ve sonrasında sırasıyla 42, 54.5, 34.2 ve 29.1 U/L olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.16. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Hematolojik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişiminin Karşılaştırılması

Parametre	Tigesiklin doz grupları	Tigesiklin tedavi günleri					Friedman Testi	Post-hoc Karşılaştırmalar (düşük doz)	Post-hoc Karşılaştırmalar (yüksek doz)
		İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün		Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- <i>p</i>	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- <i>p</i>
PLT sayısı (x103/μL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	194 [4-601]	182 [24-742]	173 [8-551]	181 [6-593]	218 [28-757]	<i>p</i> =0.675		
	Yüksek doz	191 [4-1172]	184 [24-1562]	145 [15-890]	173 [6-1524]	207 [10-1480]	<i>p</i> =0.192		
HGB (g/dL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	9.4 [6.2-15.6]	9.60 [6.80-15.00]	9.7 [6.4-15.3]	8.9 [6.6-13.4]	9.3 [5.8-13.9]	<i>p</i> = 0.006	Tedavi sonrası 24 saat - Tedavi sonrası 5 gün <i>p</i> = 0.003	
	Yüksek doz	9.3 [6.7-18.1]	9.30 [7.20-17.50]	9.6 [7.2-20.1]	9.8 [5.8-15.0]	8.8 [6.5-11.4]	<i>p</i> =0.843		

*p*₁: Friedman testi değeri; *p*: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

HGB: Hemogloblin; PLT: Trombosit

Her iki doz grubunda da tigesiklin tedavisi öncesi PLT değerleri benzer seviyelerdedir (düşük doz grubu: 194x103/μL; yüksek doz grubu: 191 x103/μL). Tedavi başlangıcından sonraki ilk 3 günde her iki grupta da PLT değerlerinde hafif bir düşüş gözlenmiştir. Tigesiklin tedavisi tamamlandıktan sonraki 24 saat içinde bu düşüş daha belirgin hale gelmiş, özellikle yüksek doz grubunda PLT sayısı 145 x103/μL'e kadar düşmüştür.

Ancak tedavi sonlandırıldıktan sonraki takip döneminde her iki grupta da PLT değerlerinde toparlanma görülmüştür. Tedavi sonrası 5. günde PLT değerleri başlangıç değerlerine yakın seviyelere ulaşmış, hatta düşük doz grubunda 218 x103/μL'e kadar yükselmiştir.

Friedman testi sonuçları, düşük doz grubu için *p*=0.675 ve yüksek doz grubu için *p*=0.192 olarak bulunmuştur. Bu durum, her iki doz grubunda da zaman içinde trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu durum,

tigesiklin tedavisinin trombosit değerleri üzerinde geçici ve klinik olarak önemli olmayan etkiler yarattığını, ancak kalıcı bir trombositopeni riski oluşturmadığını göstermektedir.

Tigesiklin tedavisinin hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, hastaların HGB düzeylerinde zaman içinde meydana gelen değişiklikler incelenmiştir. Friedman testi sonuçlarına göre, 2×50 mg grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.006$), buna karşılık 2×100 mg grubunda bu değişiklik anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.843$).

2×50 mg grubunda, post-hoc analizlerde yalnızca “Tedavi sonrası 24 saat” ile “Tedavi sonrası 5. gün” karşılaştırması anlamlı bulunmuştur ($p = 0.003$). Bu bulgu, tedavi sonrası dönemde HGB düzeylerinde anlamlı bir dşüşüş yaşanabileceğini göstermektedir. Diğer tüm zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$), bu da hemogloblin düzeylerindeki değişikliğin geç döneme özgü, sınırlı bir etkilenme olabileceğine işaret etmektedir.

2×100 mg grubunda ise zaman içinde gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum, yüksek doz Tigesiklin uygulamasının HGB düzeyleri üzerinde anlamlı bir zamansal etkiye neden olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, Tigesiklin’in hemogloblin düzeyleri üzerindeki etkisi sadece düşük doz (2×50 mg) uygulanan grupta, tedavi sonrası geç dönemde gözlemlenmiş, bu durum muhtemelen tedavinin indirekt etkileriyle ilişkili sınırlı bir hematolojik yanıtı yansıtmaktadır. Klinik pratikte, özellikle düşük başlangıç HGB düzeyine sahip veya anemi riski taşıyan hastalarda hemogloblin izlemi önerilebilir.

Tablo 4.17. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Koagülasyon Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişiminin Karşılaştırılması

Parametre	Tigesiklin doz grupları	Tigesiklin tedavi günleri					Friedman Testi	Post-hoc Karşılaştırmalar (düşük doz)	Post-hoc Karşılaştırmalar (yüksek doz)
		İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün		Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- <i>p</i>	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- <i>p</i>
INR (medyan, [min-maks])	Düşük doz	1.21 [0.97-3.79]	1.31 [1.00-13]	1.42 [0.99-4.46]	1.28 [1.02-3.49]	1.18 [1.01-2.36]	<i>p</i> = 0.001	İlk 24 saat - Tedavi sırası 3. gün <i>p</i> = 0.009	Tedavi sırası 3. gün - Tedavi sonrası 3. gün <i>p</i> = 0.030
	Yüksek doz	1.29 [0.88-3.41]	1.27 [0.95-2.18]	1.43 [0.95-11.45]	1.31 [1.05-3.89]	1.24 [0.99-2.23]	<i>p</i> = 0.001	Tedavi sonrası 5. gün - Tedavi sırası 3. gün <i>p</i> = 0.017	Tedavi sırası 3. gün - Tedavi sonrası 24 saat <i>p</i> = 0.007
aPTT (sn) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	28.5 [15.5-116.0]	32.7 [20.5-441.0]	33.05 [20.30-122.70]	32.6 [20.5-137.6]	29.3 [20.7-53.6]	<i>p</i> = 0.004	İlk 24 saat - Tedavi sırası 3. gün <i>p</i> = 0.040	
	Yüksek doz	27.2 [17.5-300.0]	29.0 [18.9-72.5]	32.85 [18.60-254.00]	33.8 [20.1-141.4]	27.3 [20.2-46.1]	<i>p</i> = 0.056	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat <i>p</i> = 0.014 İlk 24 saat - Tedavi sonrası 3 gün <i>p</i> = 0.011	
PTZ (sn) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	14.4 [11.6-44.9]	15.4 [12.0-138.0]	16.90 [3.17-46.70]	15.2 [12.2-38.4]	14.1 [7.5-26.2]	<i>p</i> = 0.003	İlk 24 saat - Tedavi sırası 3. gün <i>p</i> = 0.025	Tedavi sırası 3. gün - Tedavi sonrası 24 saat <i>p</i> = 0.005
	Yüksek doz	15.2 [10.7-36.8]	14.9 [11.3-24.9]	16.65 [11.50-110.10]	15.3 [12.5-41.7]	14.6 [11.9-25.0]	<i>p</i> = 0.002	Tedavi sırası 3. gün - Tedavi sonrası 5 gün <i>p</i> = 0.018	Tedavi sırası 3. gün - Tedavi sonrası 3 gün <i>p</i> = 0.047

*p*₁: Friedman testi değeri; *p*: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı; INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran-International Normalized Ratio; PTZ: protrombin zamanı

Tigesiklin tedavisi süresince INR değerlerinin zamanla değişimi hem düşük doz hem de yüksek doz gruplarında incelenmiş ve her iki grup için de Friedman testi sonuçları, zaman içinde INR değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (*p* = 0.001).

Düşük doz grubunda, INR değerlerinde tedavi sürecinin farklı zaman noktaları arasında anlamlı dalgalanmalar gözlenmiştir. Özellikle, “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” arasındaki karşılaştırma anlamlı bulunmuştur (*p* = 0.017), bu da tedavinin bitiminden sonraki süreçte INR düzeylerinde bir düşüş veya düzelme eğilimine işaret etmektedir. Ayrıca, “İlk 24 saat” ile “Tedavi sırası 3. gün” karşılaştırmasında da anlamlı bir

artış saptanmıştır ($p = 0.009$), bu da tedavinin erken döneminde INR değerlerinde geçici bir yükselmenin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, bu da genel olarak INR düzeylerinin tedavi sonrası dönemde stabil bir seyir izlediğini göstermektedir.

Yüksek doz grubunda da benzer şekilde anlamlı zaman etkileri gözlenmiştir. Özellikle “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p = 0.007$) ve “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p = 0.030$) arasındaki karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, yüksek doz tigesiklin tedavisinin uygulandığı grupta da INR değerlerinde tedavi sonrasına doğru anlamlı değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, “İlk 24 saat” ile diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalar genellikle anlamlılık göstermemiştir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların koagülasyon parametrelerinden biri olan aPTT değerlerinin zamana bağlı değişimi iki farklı doz grubunda değerlendirilmiştir.

Düşük doz grubunda, zaman içinde aPTT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır (Friedman testi, $p = 0.004$). Post-hoc analizlere göre, “İlk 24 saat” ile “Tedavi sırası 3. gün” ($p = 0.040$), “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p = 0.014$) ve “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p = 0.011$) karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgular, tedavi başlangıcından itibaren aPTT değerlerinde belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Ancak, tedavinin ilerleyen dönemlerinde (örneğin “Tedavi sonrası 3. gün - Tedavi sonrası 5. gün”, $p = 1.000$) aPTT seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte yüksek doz grubunda ise aPTT değerlerinde zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Friedman testi, $p = 0.056$).

Tigesiklin tedavisinin koagülasyon sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, hastaların PTZ düzeylerindeki zamana bağlı değişiklikler her iki doz grubunda incelenmiştir. Yapılan Friedman testi sonuçlarına göre, hem düşük doz ($p = 0.003$) hem de yüksek doz ($p = 0.002$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır.

Düşük doz grubunda, post-hoc analizlerde “İlk 24 saat” ile “Tedavi sırası 3. gün” karşılaştırması anlamlı bulunmuştur ($p = 0.025$). Ayrıca “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” karşılaştırması da anlamlıdır ($p = 0.018$). Bu bulgular, tedavi sürecinde PTZ’de geçici bir uzama görülebileceğini ve tedavi sonrası dönemde bu değerın düşme eğilimi gösterebileceğini düşündürmektedir. Diğer zaman noktaları arasındaki

karşılaştırmalarda anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0.05$), bu da genel etkinin sınırlı ve zamana özgü olabileceğini göstermektedir.

Yüksek doz grubunda da Friedman testi anlamlı olmakla birlikte, post-hoc analizlerdeki bulgular daha sınırlıdır. “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p = 0.005$) ve “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p = 0.047$) karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmıştır. Ancak “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 1.000$). Bu bulgular, yüksek doz grubunda PTZ üzerindeki etkinin daha erken dönemde ortaya çıktığını, ancak bu etkinin kalıcı olmadığını düşündürmektedir.

Tablo 4.18. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Serum Biyokimyasal Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi

Parametre	Tigesiklin doz grupları	Tigesiklin tedavi günleri					Friedman Testi	Post-hoc Karşılaştırmalar (düşük doz)	Post-hoc Karşılaştırmalar (yüksek doz)
		İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün			
Kreatinin (mg/dL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	0.90 [0.20-7.10]	0.9 [0.0-7.5]	1.1 [0.2-6.2]	1.1 [0.3-4.2]	1.0 [0.2-3.2]	$p = 0.680$	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p
	Yüksek doz	1.10 [0.30-4.60]	1.1 [0.3-4.3]	0.9 [0.3-5.7]	1.0 [0.3-4.3]	0.7 [0.3-5.4]	$p = 0.371$		
Sodyum (mmol/L) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	140 [130-161]	142 [128-176]	142 [130-164]	141 [130-157]	140 [129-159]	$p = 0.159$		
	Yüksek doz	142 [131-181]	143 [130-176]	143 [130-160]	140 [132-155]	142 [132-156]	$p = 0.950$		
Kalsiyum (mg/dL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	8.2 [6.0-10.8]	7.8 [4.7-11.5]	7.8 [5.8-11.9]	7.9 [5.8-10.0]	8.2 [5.9-10.9]	$p = 0.007$	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p = 0.032$	
	Yüksek doz	8.3 [4.8-9.9]	8.1 [6.1-10.0]	7.9 [4.4-10.7]	8.0 [3.8-10.3]	8.1 [4.6-9.4]	$p = 0.298$		
Total bilirubin (mg/dL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	0.70 [0.26-3.60]	0.80 [0.22-8.59]	1.00 [0.10-9.96]	0.91 [0.30-15.60]	0.80 [0.20-12.70]	$p = 0.001$	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p < 0.001$	
	Yüksek doz	0.74 [0.24-4.32]	0.99 [0.33-6.92]	1.20 [0.33-8.79]	1.21 [0.39-11.67]	1.00 [0.37-10.11]	$p = 0.113$		
Direkt bilirubin (mg/dL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	0.19 [0.04-2.16]	0.22 [0.03-5.46]	0.26 [0.03-6.87]	0.27 [0.03-10.79]	0.22 [0.07-2.34]	$p = 0.029$	İlk 24 saat - Tedavi sonrası 24 saat $p = 0.018$	
	Yüksek doz	0.21 [0.05-2.31]	0.31 [0.06-1.87]	0.39 [0.07-5.54]	0.40 [0.11-6.20]	0.30 [0.05-6.35]	$p = 0.056$		

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tigesiklin tedavisinin renal fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, hastaların serum kreatinin düzeyleri zaman içinde izlenmiş ve iki farklı doz

grubunda karşılaştırılmıştır. Yapılan Friedman testi sonuçlarına göre, ne düşük doz grubunda ($p = 0.680$) ne de yüksek doz grubunda ($p = 0.371$) kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Bu durum, tigesiklin'in kısa vadede renal fonksiyonlar açısından genel olarak güvenli bir profil sergilediğini düşündürmektedir. Ancak yine de özellikle renal yetmezlik riski taşıyan hastalarda serum kreatinin düzeylerinin tedavi süresince izlenmesi önerilir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların serum sodyum düzeylerinde zamana bağlı değişim, her iki doz grubu için Friedman testi ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizde, her iki grupta da sodyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Her iki doz grubunda da medyan sodyum değerlerinin tüm zaman noktalarında fizyolojik sınırlar içinde seyrettiği görülmektedir. Düşük doz grubunda sodyum düzeyi tedavi süresince 140–142 mmol/L, yüksek doz grubunda ise 140–143 mmol/L aralığında kalmıştır. Bu bulgular, tigesiklin tedavisinin serum sodyum düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ve tedavi boyunca elektrolit dengesi açısından stabil bir seyir izlendiğini göstermektedir.

Tigesiklin tedavisinin serum kalsiyum düzeyleri üzerindeki etkisi, her iki doz grubunda zamana bağlı olarak Friedman testi ile analiz edilmiştir. Düşük doz grubunda $p = 0.007$ ile istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanırken, yüksek doz grubunda bu değişim anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.298$).

Düşük doz grubunda, post-hoc analizlere göre “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p = 0.032$). Bu bulgu, tigesiklin tedavisinin erken dönemde serum kalsiyum düzeylerinde azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalar (örneğin “Tedavi sonrası 3. gün - Tedavi sonrası 3 gün”, $p = 1.000$) anlamlılık göstermemiştir. Bu durum, kalsiyum düzeylerindeki düşüşün geçici olabileceğine ve tedavi sonrası dönemde dengeye geldiğine işaret etmektedir.

Yüksek doz grubunda ise zaman içinde kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Medyan kalsiyum düzeyleri tüm zaman noktalarında 7.9–8.3 mg/dL arasında değişmiş olup, klinik açıdan stabil bir seyir izlediği görülmektedir. Genel olarak, düşük doz tigesiklin uygulanan grupta serum kalsiyum düzeylerinde zamana bağlı ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmiş, bu değişim özellikle tedavinin ilk

günlerinde belirgin olmuştur. Ancak yüksek doz grubunda benzer bir etkilenme izlenmemiştir.

Tigesiklin tedavisinin karaciğer fonksiyonları üzerindeki olası etkisini değerlendirmek amacıyla, serum total bilirubin düzeylerindeki değişim iki farklı doz grubunda incelenmiştir. Friedman testi sonuçlarına göre, düşük doz grubunda zamana bağlı anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.001$), ancak yüksek doz grubunda bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.113$).

Düşük doz grubunda, özellikle “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” arasındaki karşılaştırma anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$), bu da tedavi sonrası erken dönemde total bilirubin düzeylerinde artış olabileceğini göstermektedir. Diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmamıştır.

Tigesiklin tedavisinin karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, hastaların serum direkt bilirubin düzeyleri tedavi süreci boyunca izlenmiştir. Yapılan Friedman testi sonuçlarına göre, düşük doz grubunda zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.029$), buna karşın yüksek doz grubunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p = 0.056$).

Düşük doz grubunda yapılan post-hoc analizlerde yalnızca “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” karşılaştırması anlamlı bulunmuştur ($p = 0.018$). Bu bulgu, tedavi başlangıcını takip eden erken dönemde serum direkt bilirubin düzeylerinde geçici bir artış olabileceğine işaret etmektedir. Diğer zaman noktaları arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0.05$), bu da değişimin sınırlı ve zamana özgü olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.19. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Hepatik Enzim Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi

Parametre	Tigesiklin doz grupları	Tigesiklin tedavi günleri					Friedman Testi	Post-hoc Karşılaştırmalar (düşük doz)	Post-hoc Karşılaştırmalar (yüksek doz)
		İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün			
AST (IU/L) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	37 [6-1538]	31 [10-322]	46 [11-269]	46 [2-1001]	61 [10-343]	$p = 0,012$	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p
	Yüksek doz	45 [12-600]	36 [7-282]	59 [10-6100]	53 [11-298]	46 [16-260]	$p = 0,111$		
ALT (IU/L) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	28 [5-690]	25 [4-301]	30 [5-191]	33 [7-213]	43 [5-238]	$p = 0,012$	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p
	Yüksek doz	29 [5-989]	31 [4-256]	34 [2-1566]	30 [5-122]	27 [5-168]	$p = 0,863$		
GGT (IU/L) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	51 [10-532]	35 [9-523]	36 [10-340]	38 [8-271]	46 [10-287]	$p < 0,001$	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p
	Yüksek doz	44 [8-883]	44 [10-1068]	47 [9-473]	39 [10-634]	73 [20-443]	$p = 0,428$		
ALP (IU/L) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	106 [22-954]	107 [19-1079]	147 [38-1689]	156 [55-1275]	143 [43-527]	$p = 0,140$	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p
	Yüksek doz	122 [38-689]	129 [57-596]	185 [58-1873]	200 [88-1275]	237 [81-867]	$p = 0,678$		

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama-glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz

Tigesiklin tedavisi süresince serum AST düzeylerindeki zamana bağlı değişiklikler incelenmiştir. Friedman testi sonuçlarına göre, düşük doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.012$), buna karşın yüksek doz grubunda bu değişiklik anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.111$). Düşük doz grubunda, post-hoc analizlerde yalnızca “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.014$).

Tigesiklin tedavisinin karaciğer enzim düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, hastaların ALT değerlerinde zamana bağlı değişiklikler her iki doz grubunda analiz edilmiştir. Friedman testi sonuçlarına göre, düşük doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.012$), buna karşın yüksek doz grubunda bu değişiklik anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.863$).

Düşük doz grubunda, post-hoc analizler sonucunda yalnızca “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.011$). Bu sonuç, tedavinin sonlanmasını takiben ALT düzeylerinde artış olabileceğine işaret etmektedir. Bunun dışındaki tüm zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu durum, ALT düzeylerindeki değişimin sınırlı ve geç dönemle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tigesiklin tedavisinin hepatobiliyer sistem üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amacıyla, serum GGT düzeylerindeki zamana bağlı değişim, iki farklı doz grubunda analiz edilmiştir. Friedman testi sonuçlarına göre, düşük doz grubunda GGT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p < 0.001$), buna karşılık yüksek doz grubunda anlamlı bir değişim izlenmemiştir ($p = 0.428$).

Düşük doz grubunda, post-hoc analizler GGT düzeylerinde özellikle tedavi başlangıcına göre erken dönemde anlamlı düşüşler olduğunu ortaya koymuştur. “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p < 0.001$) ve “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p < 0.001$) karşılaştırmaları anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, Tigesiklin’in düşük dozda uygulandığında GGT düzeylerinde kısa süreli bir düşüşe neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$), bu da etkinin geçici olabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.20. Tigesiklin Doz Gruplarına Göre Tedavi Sürecinde Pankreatik Enzim Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi

Parametre	Tigesiklin doz grupları	Tigesiklin tedavi günleri					Friedman Testi	Post-hoc Karşılaştırmalar (düşük doz)	Post-hoc Karşılaştırmalar (yüksek doz)
		İlk Tigesiklin Dozunu Almadan Önce 24 Saat İçindeki Değer	İlk Tigesiklin Dozunu Aldıktan Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 24 Saat İçindeki Değer	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 3. Gün	Tigesiklin Tedavisi Bittikten Sonraki 5. Gün			
Amilaz (mg/dL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	49 [5-308]	60 [10-227]	66 [26-366]	56 [21-292]	56 [25-93]	$p = 0.406$	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p
	Yüksek doz	62 [11-731]	57 [12-443]	52 [9-579]	47 [12-337]	55 [23-343]	$p = 0.649$		
Lipaz (mg/dL) (medyan, [min-maks])	Düşük doz	38.1 [0.8-92.0]	51.0 [1.2-156.0]	58.5 [14.0-210.0]	41.2 [9.0-160.0]	27.0 [5.9-152.0]	$p = 0.406$	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p	Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi- p
	Yüksek doz	29.5 [0.0-473.0]	42.0 [2.0-503.0]	49.5 [2.0-865.0]	30.4 [7.0-402.0]	29.2 [9.6-379.0]	$p = 0.515$		

p_1 : Friedman testi değeri; p : Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tigesiklin tedavisinin pankreatik enzim düzeyleri üzerindeki olası etkisini değerlendirmek amacıyla, hastaların serum amilaz düzeylerindeki zaman içi değişim Friedman testi sonuçlarına göre analiz edilmiş olup düşük doz ($p = 0.406$) ve yüksek doz ($p = 0.649$) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Tigesiklin tedavisinin pankreatik enzim aktivitesi üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amacıyla, hastaların serum lipaz düzeylerinde zaman içinde oluşan değişiklikler analiz edilmiştir. Yapılan Friedman testi sonuçlarına göre, ne düşük doz grubunda ($p = 0.406$) ne de yüksek doz grubunda ($p = 0.515$) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Enfeksiyon, bir konakçı organizmanın, patojen mikroorganizmalarla (bakteri, virüs, mantar, parazit) kolonize olması ve bu mikroorganizmaların konakta çoğalarak doku hasarı oluşturmasıyla ortaya çıkan klinik durumu ifade eder. Bu durum genellikle konakçı yanıtı ile karakterize olup ateş, lökositoz/lökopeni, biyobelirteç düzeylerinde değişiklik (örneğin CRP, PCT) ve enfeksiyona özgü semptomlarla kendini gösterebilir (82,83).

Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar, bir hastada hastaneye veya başka bir sağlık kuruluşuna yatışından en az 48 saat sonra gelişen, başvuru anında mevcut olmayan veya inkübasyon döneminde bulunmayan enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar yalnızca hastalarda değil, refakatçilerde ve ziyaretçilerde de görülebilir. Ayrıca, bazı durumlarda hasta taburcu edildikten sonra da klinik olarak ortaya çıkabilir. Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların bir diğer önemli tanı kriteri ise, hastanın hastaneye kabulü sırasında kendi mikrobiyotasında bulunmayan, ancak hastanede yatış süresince kazanılan ve tanımlanabilir patojen mikroorganizmaların tespitiyle ilişkilidir. Bu bağlamda, zaman kriteri ve taşıyıcılık kriteri birlikte değerlendirilerek sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon tanısı konulmaktadır (84,85). Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel ölçekte önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak tanımlanmıştır. Bu enfeksiyonlar, yalnızca bireysel hasta sağlığını tehdit etmekle kalmayıp aynı zamanda hastanede yatış süresini uzatarak sağlık hizmeti maliyetlerinde belirgin bir artışa neden olmaktadır. Dolayısıyla, sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların önlenmesi ve etkin bir şekilde kontrol altına alınması hem hasta güvenliği hem de sağlık sisteminin ekonomik sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Etkin enfeksiyon kontrol programları sayesinde, bu enfeksiyonların insidansı azaltılabilir, komplikasyonlar önenebilir ve sağlık hizmetlerinin kalitesi artırılabilir (85–87).

Bu çalışmanın amacı, Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ’nde takip edilerek tigesiklin tedavisi uygulanan hastaları retrospektif olarak değerlendirmektir. Bu kapsamda, tedavi süresince laboratuvar parametrelerindeki değişimler incelenerek tedavinin etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca düşük doz (50 mg, 12 saatte bir) ve yüksek doz (100 mg, 12 saatte bir) tigesiklin kullanan hastalar arasında klinik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılarak farklı doz rejimlerinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada değerlendirilen 145 hastanın %68.3'ü erkek, %31.7'si kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 63.9 ± 18.2 yıl olup, ortanca yaş 68'dir. Çıkış şekillerine göre, %21.5'i başka bir servise devredilmiş ve sadece %13.9'u taburcu edilmiştir. Borsuk-De Moor ve arkadaşlarının yoğun bakımda yaptıkları tigesiklin çalışmasında 37 hastanın %70.27'si erkek olup; %29.73'ü kadındı. Ortalama yaş 61 (25-79) olarak hesaplanmıştı. Hastaların %35.14'ü başka servise devredilmiş ya da taburcu edilmişti (88). Borsuk-De Moor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla bizim çalışmamızda nispeten yakın oranlar bulunduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda hasta sayısı daha fazla olsa bile oran olarak yakın değerler bulunmuştur.

Tigesiklin tedavisi genellikle ampirik olarak başlatılmış (%66.9) ve en sık düşük dozda (%64.1) uygulanmıştır. Mikrobiyolojik duyarlılık açısından hastaların %42.8'inde sonuç bildirilmemiş, %35.2'sinde duyarlılık saptanmış, %22.1'inde ise direnç gözlenmiştir. Tigesiklin tedavisine ek olarak hastaların büyük bir kısmına Meropenem ve/veya Kolistin gibi antibiyotikler de verilmiş, özellikle üçlü kombinasyonlar (%10.3 Meropenem+Kolistin+Tigesiklin; %6.9 Meropenem+Kolistin+diğer) dikkat çekmiştir. Tedavi öncesinde hastaların %86.7'sinin en az bir farklı antibiyotik aldığı belirlenmiştir. Literatür tarandığında diğer çalışmalarda da tigesiklinin diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde daha etkili olduğu tespit edilmiştir (89,90). Bizim çalışmamızda da tigesiklin tedavisinin sıklıkla diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerle, özellikle Meropenem ve/veya Kolistin ile kombinasyon halinde uygulandığı gözlemlenmiş olup; bu durum literatürde bildirilen sinerjistik etkinlik bulgularıyla uyumludur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tigesiklin tedavi süresi ortalama 11.2 gündür. De Pascale G ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tigesiklin ile tedavi süresi 12 gündür (91). Literatüre bakıldığında tigesiklin kullanım gün sayısı birbiri ile örtüşmektedir. Hastalar ortalama 14.6 farklı ilaç kullanmıştır.

Çalışmamızda en sık görülen komorbidite hipertansiyon olup, tüm komorbiditelerin %21.5'ini oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla tip 2 diyabet (%13.0), KOAH (%9.9), ve kalp yetmezliği (%6.7) takip etmektedir. Bu durum, çalışmadaki hasta grubunun önemli bir bölümünün kardiyovasküler ve metabolik hastalık yüküne sahip olduğunu göstermektedir. De Pascale G ve arkadaşlarının yoğun bakımda yaptığı bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği %21.9, malignite %21.9, kardiyovasküler hastalıklar %18.75, KOAH %15.6,

diyabet %9.4 oranında görülmekteydi (91). Çalışmamızda saptanan komorbidite dağılımının De Pascale ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında gerçekleştirdiği çalışmadaki verilerle benzerlik göstermesi, elde edilen bulguların literatürle uyumlu olduğunu desteklemektedir.

Dr. Zihan C ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük doz ve yüksek doz Tigesiklin alan hastalarda mortalite açısından istatistiksel bir fark olmadığı tespit edilmiştir (92). Bizim çalışmamızda da düşük doz ve yüksek doz Tigesiklin alan hastalar arasında klinik sonlanım açısından değerlendirildiğinde, özellikle çıkış şekli bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.022$). Yüksek doz alan hastalarda taburcu oranı daha düşük (%11.76), mortalite oranı ise belirgin şekilde daha yüksek (%78.43) bulunmuştur. Ancak bu durumun altta yatan hastalık ciddiyeti ve hasta profiliyle ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Yapılan bir çalışmada komorbiditesi olan ve olmayan hastalar arasında mortalite açısından fark bulunmazken, en az bir eşlik eden hastalığı olanların hastalık şiddeti daha yüksek olarak bulunmuştur ($p = 0.013$) (93). Ana Maria Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada solid ve hematolojik maligniteler ile kronik renal ve hepatik hastalıklar gibi eşlik eden hastalıklar hastane mortalitesiyle bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (94). Bizim çalışmamızda ise komorbidite sayısı arttıkça hastaların çıkış şekillerinde belirgin bir değişim gözlenmiştir. Komorbiditesi olmayan hastalarda taburcu oranı %24.4 iken, bu oran 3 ve üzeri komorbiditeye sahip hastalarda belirgin şekilde azalmış ve bazı gruplarda hiç taburcu olmamıştır. Buna karşılık, mortalite oranı komorbidite sayısı arttıkça artış göstermiş; 6 komorbiditeli hastaların mortalite oranının %100 olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu farklılıklara rağmen ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine de klinik açıdan komorbidite yükü arttıkça mortalite riskinin yükseldiği dikkat çekmektedir. Bu çalışmamızdaki veriler literatür ile uyumludur.

Yoğun bakımda yapılan bu çalışmamızda mikrobiyolojik kültür sonuçlarına göre izole edilen patojenler arasında *Acinetobacter baumannii* en sık saptanan etken olup, toplam izolatların %46.72'sini ($n=64$) oluşturmaktadır. Bu, çalışmada yoğun olarak karşılaşılan dirençli bakterilerden biri olarak dikkat çekmektedir. *Klebsiella pneumoniae* %18.25 ($n=25$) ile ikinci en yaygın patojen olurken, *Enterococcus faecium* %8.03 ($n=11$) oranında saptanmıştır. Chen Z ve arkadaşları tarafından yoğun bakımda yapılan 134 hastayı kapsayan bir çalışmada en çok izole edilen patojenler *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella*

pneumoniae olmuştur (92). Çinde yapılan başka bir çalışmada da 69 kültürde *Acinetobacter baumannii* (51/69) ve *Klebsiella pneumoniae* (5/69) en çok izole edilen patojenler olmuşturlardır (95). Benzer şekilde çalışmamızda da en sık izole edilen patojenler *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* olmuştur. Bizim çalışmamızda farklı olarak *Enterococcus faecium* da yüksek düzeyde izole edilen patojenlerdendir. Bu dağılım, özellikle yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan çok ilaca dirençli bakterilerin baskın olduğunu göstermektedir ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini vurgulamaktadır.

Tedavi öncesi ortalama WBC değeri $12.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup, tedavinin 5. günü sonunda bu değer $9.75 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'e düşerek inflamatuvar yanıt açısından kısmi bir azalma göstermiştir. Benzer şekilde, CRP düzeyi başlangıçta ortalama 14.2 mg/dL iken, tedavi sonunda 8.8 mg/dL'e kadar gerilemiştir. PCT düzeyi ise başlangıçta ortalama 5.1 ng/mL olarak saptanmış, tedavi sonunda 1.7 ng/mL seviyelerine düşmüştür. Dr. Zihan C ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada CRP değerinde tedavi sonunda tedavi öncesine göre anlamlı düşüşler tespit edilmiştir. Aynı zamanda yüksek doz ve düşük doz Tigesiklin alan hastalar arasında CRP değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$). WBC ve PCT değerlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (92). Yine başka bir çalışmada CRP değerinde tedavi sonunda anlamlı düşüşler görülmüştür (96). Bizim çalışmamızda ise CRP, WBC ve PCT değerlerinde düşüşler yaşanmış ama yüksek doz ve düşük doz Tigesiklin alan hastaların CRP, WBC, PCT değerlerinde düşüşler arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$). Bununla birlikte, saptanan yanıt farklılıklarının, yalnızca tedavi rejimine değil, aynı zamanda hastaların başlangıçtaki klinik durumlarına ve komorbidite profillerine bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

Tigesiklin tedavisi süresince PLT değerlerinin zamana bağlı değişiminde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.384$, Friedman testi). Buna karşın HGB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmiştir ($p = 0.013$). Grup içi analizlerde tedavi sonrası 24. saat ile 5. gün arasında anlamlı fark bulunmuş ($p = 0.006$) ve kısa süreli bir yükselişin ardından HGB değerlerinde düşüş olduğu görülmüştür. Diğer zaman noktaları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Literatüre baktığımızda 2024 yılında yapılan bir çalışmada tigesiklin kullanımının bazı laboratuvar parametrelerinde değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Bu parametreler arasında PLT ve HGB dahil çeşitli hematolojik parametrelerin düştüğü bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda benzer şekilde

tigesiklin kullanımı ile HGB düzeylerinde geçici ve sınırlı düzeyde bir dalgalanma görülmüştür. Ancak çalışmamızda literatürden farklı olarak tigesiklin tedavisinin PLT düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Yine de hematolojik parametrelerin yakın takibi özellikle anemik hastalarda veya eşlik eden kan kaybı riski bulunan bireylerde önem arz etmektedir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların INR düzeylerinde zamana bağlı olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır ($p=0.001$, Friedman testi). Özellikle tedavi sonrası 24. saat ile 5. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$) ve INR düzeylerinin başlangıçta yükselip sonrasında tekrar azaldığını göstermektedir. Tigesiklin tedavisi süresince hastaların aPTT değerlerinde zamana bağlı anlamlı değişiklikler saptanmıştır ($p<0.001$, Friedman testi). Grup içi karşılaştırmalarda tedavi öncesi ile tedavi sonrası 24. saat ($p=0.001$) ve 3. gün ($p=0.002$) arasında anlamlı fark bulunmuş, bu da tedavinin özellikle erken dönemde aPTT’de artışa yol açabileceğini düşündürmüştür. Tigesiklin tedavisi süresince hastaların PTZ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır ($p=0.002$, Friedman testi). Zamanla görülen artışın, hem tedavi öncesine ($p=0.008$) hem de tedavi sonrası 5. güne ($p=0.004$) kıyasla anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer zaman noktaları arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Bu bulgular, tigesiklin tedavisinin erken dönemde PTZ üzerinde geçici bir uzamaya yol açabileceğini, ancak bu etkinin tedavi sonrası ilerleyen günlerde düzeldiğini göstermektedir. Wu S ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada tigesiklin ile tedavi edilen 612 hastanın 317’sinde (%51.8) koagülasyon bozukluğu gelişmiştir. Koagülasyon disfonksiyonunda öncelikle PLT ve INR düzeylerinde anormallikler olduğu kayıt altına alınmıştır. Ayrıca tigesiklin tedavisinin PTZ ve aPTT’nin uzamasına, INR’nin yükselmesine ve PLT düzeylerinin düşmesine neden olduğu tespit edilmiştir (98). Çalışmamızda elde edilen koagülasyon ile ilgili veriler mevcut literatürle genel olarak uyum göstermektedir. Sonuç olarak çalışmamızda tigesiklin tedavisi süresince INR, aPTT ve PTZ düzeylerinde zamana bağlı olarak ortaya çıkan istatistiksel olarak anlamlı ancak geçici değişiklikler ilacın koagülasyon sistemi üzerinde erken dönemde belirgin fakat geri dönüşümlü bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Özellikle tedavinin ilk günlerinde INR, aPTT ve PTZ’de gözlenen uzamalar ilerleyen günlerde düzelme eğilimi göstermiş olup, bu durum koagülasyon bozukluğunun kalıcı olmadığını desteklemektedir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların kreatinin düzeylerinde zamana bağlı olarak belirgin bir değişiklik izlenmemiştir. Bu sonuçlar, tigesiklin tedavisinin renal fonksiyon üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, özellikle renal riskli yüksek hastalarda kreatinin düzeylerinin bireysel olarak izlenmesi klinik açıdan önemlidir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların total bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmıştır ($p<0.001$, Friedman testi). Özellikle tedavi sonrası 24. saatte bilirubin düzeyinin yükselmesi, hem tedavi öncesine ($p<0.001$) hem de tedavi sonrası 3. güne ($p=0.027$) kıyasla anlamlı bulunmuş ve tigesiklinin erken dönemde hepatobiliyer metabolizma üzerinde geçici bir etki oluşturabileceğini düşündürmüştür. Diğer zaman noktaları arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Chen Z. ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada tigesiklin farklı kullanım dozlarının iyi tolere edildiğini ve yoğun bakım hastalarında benzer güvenlik profillerine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Karaciğer hasarının görülme sıklığının yüksek doz tigesiklin kullanımıyla ilişkili olmayabileceğini, ancak süre uzadıkça karaciğer hasarının görülme sıklığının arttığını kayıt altına almışlardır (92). Bu bağlamda, bizim çalışmamızda da erken dönemde saptanan geçici bilirubin artışı dozdan bağımsız ancak maruziyet süresiyle ilişkili hepatobiliyer etkilerin erken bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların direkt bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmıştır ($p=0.001$, Friedman testi). Tedavi sonrası 24. saatte düzeyin yükselmesi, hem tedavi öncesine ($p=0.001$) hem de tedavi sonrası 3. güne ($p=0.019$) kıyasla anlamlı bulunmuştur. Diğer zaman noktaları arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Wu S ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı bir çalışmada tigesiklin ile ilişkili hepatotoksisite olgularında %35.5 oranında direkt bilirubin yükselmesi olduğu bildirilmiştir (98). Benzer çalışmalarda da gösterildiği gibi direk bilirubinindeki değişikliklerin özellikle yoğun bakım ve yüksek riskli hasta gruplarında klinik açıdan göz ardı edilmemesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, tigesiklin tedavisi uygulanan hastalarda, özellikle tedavinin ilk günlerinde direkt bilirubin düzeylerinin yakından izlenmesi, potansiyel hepatobiliyer advers etkilerin erken tanınması ve uygun tedavi yönetimi açısından önem taşımaktadır.

ALT düzeylerinde tedavi sonrası dönemde artış eğilimi gözlenirse de, istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmamıştır. Bu durum, tigesiklinin karaciğer enzimleri üzerindeki etkisinin sınırlı ve klinik olarak belirgin olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bazı

bireylerde ALT değerlerinin oldukça yüksek değerlere ulaştığı (maksimum 1566 U/L) göz önünde bulundurulduğunda, özellikle karaciğer hastalığı öyküsü olan veya eşzamanlı hepatotoksik ilaç kullanan hastalarda ALT düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Yine GGT düzeyleri incelendiğinde; tigesiklin tedavisinin özellikle tedavi sonrası erken dönemde GGT düzeyinde anlamlı fakat geçici bir düşüşe neden olabileceğini göstermektedir. Bu durum, GGT'nin karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde duyarlı bir belirteç olduğunu ve tigesiklin alan hastalarda hepatobiliyer sistemin izlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Tigesiklin tedavisi süresince INR değerlerinin zamanla değişimi hem düşük doz hem de yüksek doz gruplarında incelenmiş olup her iki grup için de zaman içinde INR değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p = 0.001$). Düşük doz grubunda “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.017$), bu da tedavinin bitiminden sonraki süreçte INR düzeylerinde bir düşüş veya düzelme eğilimine işaret etmektedir. Ayrıca, “İlk 24 saat” ile “Tedavi sırası 3. gün” karşılaştırmada da anlamlı bir artış saptanmıştır ($p = 0.009$), bu da tedavinin erken döneminde INR değerlerinde geçici bir yükselmenin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, bu da genel olarak INR düzeylerinin tedavi sonrası dönemde stabil bir seyir izlediğini göstermektedir. Yüksek doz grubunda da benzer şekilde anlamlı zaman etkileri gözlenmiştir. Özellikle “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p = 0.007$) ve “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p = 0.030$) arasındaki karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, yüksek doz Tigesiklin tedavisinin uygulandığı grupta da INR değerlerinde tedavi sonrasına doğru anlamlı değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, “İlk 24 saat” ile diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalar genellikle anlamlılık göstermemiştir, bu da INR değişikliklerinin daha çok tedavi sırası ve sonrası geçiş dönemlerinde yoğunlaştığını düşündürmektedir. Her iki doz grubunda da INR değerlerinde geniş dağılım aralıkları gözlenmiştir. Bu varyasyonlar, bireysel klinik durumlar ve olası eşlik eden koagülopati risklerini yansıtabilir. Özellikle yüksek INR değerlerinin görüldüğü durumlar klinik açıdan dikkatle izlenmelidir. Sonuç olarak, Tigesiklin tedavisinin INR üzerinde potansiyel etkileri

olduğu, bu etkinin dozdan bağımsız olarak zamana bağlı değişkenlik gösterebildiği ve tedavi süresince INR takibinin önemli olabileceği ortaya konmuştur.

Tigesiklin tedavisi süresince hastaların koagülasyon parametrelerinden biri olan aPTT değerlerinin zamana bağlı değişimi iki farklı doz grubunda değerlendirilmiştir. Düşük doz grubunda, zaman içinde aPTT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır ($p = 0.004$). Zaman aralıkları değerlendirildiğinde ise “İlk 24 saat” ile “Tedavi sırası 3. gün” ($p = 0.040$), “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p = 0.014$) ve “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p = 0.011$) karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgular, tedavi başlangıcından itibaren aPTT değerlerinde belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Ancak, tedavinin ilerleyen dönemlerinde (örneğin “Tedavi sonrası 3. gün - Tedavi sonrası 5. gün”, $p = 1.000$) aPTT seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, tedaviye bağlı artışın geçici olabileceğini ve zamanla aPTT düzeylerinin normale döndüğünü düşündürmektedir. Yüksek doz grubunda ise aPTT değerlerinde zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Friedman testi, $p = 0.056$). Bu sonuç, yüksek doz Tigesiklin uygulamasının aPTT üzerinde anlamlı bir zamansal etkisi olmadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, Tigesiklin tedavisinin koagülasyon parametreleri üzerinde dozdan bağımsız, zamana duyarlı ve geçici etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Özellikle aPTT düzeylerinin tedavi süresince izlenmesi, klinik açıdan anlamlı değişikliklerin erken saptanması açısından önem arz etmektedir.

Tigesiklin tedavisinin koagülasyon sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, hastaların PTZ düzeylerindeki zamana bağlı değişiklikler her iki doz grubunda incelendiğinde, hem düşük doz ($p = 0.003$) hem de yüksek doz ($p = 0.002$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Düşük doz grubunda “İlk 24 saat” ile “Tedavi sırası 3. gün” karşılaştırması anlamlı bulunmuştur ($p = 0.025$). Ayrıca “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” karşılaştırması da anlamlıdır ($p = 0.018$). Bu bulgular, tedavi sürecinde PTZ’de geçici bir uzama görülebileceğini ve tedavi sonrası dönemde bu değerlerin düşme eğilimi gösterebileceğini düşündürmektedir. Diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0.05$), bu da genel etkinin sınırlı ve zamana özgü olabileceğini göstermektedir. Yüksek doz grubunda da “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p = 0.005$) ve “Tedavi sırası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p = 0.047$) karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmıştır. Ancak “Tedavi sırası 3. gün”

ile “Tedavi sonrası 5. gün” arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 1.000$). Bu bulgular, yüksek doz grubunda PTZ üzerindeki etkinin daha erken dönemde ortaya çıktığını, ancak bu etkinin kalıcı olmadığını düşündürmektedir.

Routsi C ve arkadaşları 2015’te yapılan bir çalışmada yoğun bakım hastalarında yüksek doz tigesiklin tedavisi sırasında plazma fibrinojen düzeylerinde bir azalma ve INR ($p < 0.05$) ile aPTT ($p < 0.05$) değerlerinde bir uzama olduğunu ve tigesiklin kesildikten sonra bu durumun hızla düzeldiğini göstermiştir. Bununla birlikte PLT değerlerinde önemli ölçüde değişiklik gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (70). Ming Xing Guo ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, tigesiklin kullanımına bağlı koagülasyon disfonksiyonu bildirimlerinde belirgin bir artış olduğu ve bu durumun güçlü bir sinyal oluşturduğu bildirilmiştir. Çalışmada, koagülasyon bozukluğu ile ilişkili advers olayların medyan ortaya çıkış süresi 10 gün olarak belirlenmiş ve bu olayların büyük çoğunluğunun tigesiklin tedavisinin başlangıcından sonraki ilk 14 gün içerisinde geliştiği saptanmıştır. Ayrıca, trombositopeni, hipofibrinojenemi, koagülopati, aPTT, INR ve PTZ değerlerinde artış gibi pıhtılaşma ile ilişkili advers olaylarda da tigesiklin kullanımına bağlı bildirimin yüksek sıklıkta olduğu rapor edilmiştir (99). Literatürde yapılan başka bir incelemede, tigesiklin kaynaklı koagülopatinin genellikle PTZ ve aPTT değerlerinde doza bağlı artış ve fibrinojen seviyesinde azalış olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (100). Çalışmamızda elde edilen INR ve PTZ düzeylerine ilişkin bulgular, mevcut literatürle genel olarak uyum göstermektedir. aPTT düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, düşük doz grubunda elde edilen sonuçlar literatürde bildirilen verilerle paralel bulunmuştur. Ancak, yüksek doz grubunda çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış olup, bu bulgu literatürdeki bazı çalışmalarla uyumsuzluk göstermektedir. Bu durum, hasta gruplarının heterojen özellikleri, tedavi süresindeki farklılıklar ve ek klinik faktörlerin etkisiyle ilişkili olabilir. PLT düzeylerine ilişkin bulgular ise literatürde rapor edilen verilerle genel olarak tutarlılık sergilemektedir.

Çalışmamızda bakılan karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT, total bilirubin ve direkt bilirubin açısından değerlendirilmiştir. Serum AST düzeylerindeki zamana bağlı değişiklikler incelendiğinde düşük doz grubunda, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.012$). Düşük doz grubunda yalnızca “Tedavi sonrası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.014$). Bu durum, tedavi

sonlandıktan birkaç gün sonra AST düzeylerinde belirgin bir artış olabileceğini göstermektedir. Diğer zaman noktaları arasındaki farklar anlamlılık göstermemiştir, bu da genel olarak tigesiklin'in AST üzerindeki etkisinin sınırlı ve geçici olduğunu düşündürmektedir.

Serum ALT düzeylerinde ise düşük doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.012$). Düşük doz grubunda yalnızca “Tedavi sonrası 3. gün” ile “Tedavi sonrası 5. gün” arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.011$). Bu sonuç, tedavinin sonlanması takiben ALT düzeylerinde artış olabileceğine işaret etmektedir. Buna karşın yüksek doz grubunda zamana bağlı AST ($p = 0.111$) ve ALT ($p = 0.863$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Serum total bilirubin düzeylerinde düşük doz grubunda zamana bağlı anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p = 0.001$), ancak yüksek doz grubunda bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.113$). Düşük doz grubunda, özellikle “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” arasındaki karşılaştırma anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$), bu da tedavi sonrası erken dönemde total bilirubin düzeylerinde artış olabileceğini göstermektedir. Diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmamıştır. Serum direkt bilirubin düzeyleri düşük doz grubunda zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermiştir ($p = 0.029$), buna karşın yüksek doz grubunda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p = 0.056$). Düşük doz grubunda yalnızca “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” karşılaştırması anlamlı bulunmuştur ($p = 0.018$). Bu bulgu, tedavi başlangıcını takip eden erken dönemde serum direkt bilirubin düzeylerinde geçici bir artış olabileceğine işaret etmektedir. Diğer zaman noktaları arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0.05$), bu da değişimin sınırlı ve zamana özgü olduğunu göstermektedir. Liang Xia ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, tigesiklin tedavisi alan hastalarda karaciğer fonksiyonları AST, ALT, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışmada, hastalar iki farklı tedavi grubuna ayrılmıştır: 50 mg, 12 saatte bir kez tigesiklin uygulanan kontrol grubu ve 100 mg, 12 saatte bir kez tigesiklin uygulanan gözlem grubu. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerdeki değişimler tigesiklinin dozuna bağlı olası hepatotoksik etkilerini belirlemek amacıyla analiz edilmiştir. Yüksek doz grubunda tedavi öncesi ve sonrası ALT, AST, total bilirubin ve direkt bilirubin seviyelerinde fark olmadığı

tespit edilmiştir ($p > 0.05$). Düşük doz grubunda tedavi öncesi ve sonrası ALT ve AST seviyelerinde fark olduğu ($p < 0.05$); total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin seviyelerinde fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$) (101). Dr. Zihan C ve arkadaşlarının 2018 yaptığı bir çalışmada düşük doz ve yüksek doz tigesiklin alan hastalarda tigesiklin tedavisi öncesi ve sonrasında ALT ve total bilirubin değişimlerinde 2 grup arasında fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$), yani yüksek doz tigesiklin kullanımı karaciğer hasarının insidansını kötüleştirmeyebilir sonucuna varmışlardır (92). Çalışmamızda elde edilen AST düzeylerine ilişkin bulgular, mevcut literatürle genel olarak uyumlu görünmektedir. Bununla birlikte, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinde saptanan farklılıklar, hastaların sahip olduğu komorbiditeler, demografik özellikler ve çalışma popülasyonundaki bölgesel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. ALT düzeylerine ilişkin sonuçlar ise literatürde bildirilen bazı çalışmalarla uyumlu iken, bazı çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bu durum, hasta gruplarının heterojen yapısı, tedavi süresi ve ek klinik faktörlerin etkisiyle açıklanabilir.

Serum GGT düzeylerindeki zamana bağlı değişim incelendiğinde, düşük doz grubunda GGT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p < 0.001$), buna karşılık yüksek doz grubunda anlamlı bir değişim izlenmemiştir ($p = 0.428$). Düşük doz grubunda GGT düzeylerinde özellikle tedavi başlangıcına göre erken dönemde anlamlı düşüşler görülmüştür. “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” ($p < 0.001$) ve “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 3. gün” ($p < 0.001$) karşılaştırmaları anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, Tigesiklin’in düşük dozda uygulandığında GGT düzeylerinde kısa süreli bir düşüşe neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$), bu da etkinin geçici olabileceğini göstermektedir.

Hastaların ALP düzeylerinde iki farklı doz grubunda zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. 2022 yılında yapılan bir çalışmada Tigesiklin düşük doz ve yüksek doz kullanan hastalarda ilaca bağlı karaciğer hasarı olan ve ilaca bağlı karaciğer hasarı olmayan hastalar arasında ALP değerleri arasında zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$) (102). Çalışmamızda elde edilen bulgular, ALP düzeyleri açısından mevcut literatürle uyumlu bulunmuştur. Hem düşük doz hem de yüksek doz tigesiklin kullanan hastalarda ALP düzeylerinde zamana bağlı

istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Buna karşın, GGT düzeylerine ilişkin literatür taramasında benzer doz karşılaştırmalı çalışmalara rastlanmamış olup, bu yönüyle çalışmamız özgün bir nitelik taşımaktadır. Özellikle düşük doz tigesiklin kullanan hastalarda GGT düzeylerinde tedavi başlangıcına kıyasla erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir.

Liang Xia ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, tigesiklin tedavisi alan hastalarda kreatinin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmada hem düşük doz tigesiklin uygulanan kontrol grubunda hem de yüksek doz tigesiklin uygulanan gözlem grubunda kreatinin seviyelerinde fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (101). Bizim çalışmamızda da düşük doz ve yüksek doz gruplarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgular, çalışmamızda elde edilen sonuçların kreatinin düzeyleri açısından mevcut literatür ile uyumlu olduğunu ve tigesiklinin doz rejimleri arasında renal fonksiyon üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda tigesiklin tedavisi süresince hastaların serum sodyum düzeylerinde zamana bağlı değişimin düşük doz ile yüksek doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Tigesiklin tedavisinin serum kalsiyum düzeyleri üzerinde zamana bağlı değişim etkisi düşük doz grubunda $p = 0.007$ ile istatistiksel olarak anlamlı iken, yüksek doz grubunda bu değişim anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.298$). düşük doz grubunda, “İlk 24 saat” ile “Tedavi sonrası 24 saat” arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p = 0.032$). Bu bulgu, Tigesiklin tedavisinin erken dönemde serum kalsiyum düzeylerinde azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalar (örneğin “Tedavi sırası 3. gün - Tedavi sonrası 3 gün”, $p = 1.000$) anlamlılık göstermemiştir. Bu durum, kalsiyum düzeylerindeki düşüşün geçici olabileceğine ve tedavi sonrası dönemde dengeye geldiğine işaret etmektedir. Mevcut literatür tarandığında, Tigesiklinin doz bağımlı kullanımı ile ilişkili olarak serum sodyum ve kalsiyum düzeylerindeki zamana bağlı değişimleri spesifik olarak inceleyen bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle, çalışmamız Tigesiklin tedavisinin elektrolit parametreleri üzerindeki olası etkilerini değerlendiren ve bu alanda özgün nitelik taşıyan bir araştırma olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda tigesiklin tedavisinin hastaların HGB düzeylerine zaman içindeki etkileri incelendiğinde düşük doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik

saptanmıştır ($p = 0.006$), buna karşılık yüksek doz grubunda bu değişiklik anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.843$). düşük doz grubunda yalnızca “Tedavi sonrası 24 saat” ile “Tedavi sonrası 5. gün” karşılaştırması anlamlı bulunmuştur ($p = 0.003$). Bu bulgu, tedavi sonrası dönemde HGB düzeylerinde anlamlı bir düşüş yaşanabileceğini göstermektedir. Diğer tüm zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$), bu da hemoglobin düzeylerindeki değişikliğin geç döneme özgü, sınırlı bir etkilenme olabileceğine işaret etmektedir. Chuwen Lin ve arkadaşlarının 2023 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, tigesiklin tedavisi sırasında eş zamanlı antitrombotik ilaç kullanımının güvenliği, kanama olayları ve hematolojik parametreler açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada, antitrombotik ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında hemoglobin düzeylerindeki düşüş ve kırmızı kan hücresi transfüzyonu gereksinimi karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda, tigesiklin tedavisi alan hastalarda antitrombotik kullanımına bağlı olarak hemoglobin düşüşü ve transfüzyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,104$) (103). 2024 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek doz tigesiklin kullanımının artmış toksisite ve yan etki insidansı ile ilişkili olduğu ve bu durumun hastanede kalış süresinin uzamasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca, yüksek doz tigesiklin tedavisinin yol açtığı artmış toksisite ve advers etkiler ile HGB düzeylerinde azalma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$) (97). Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda yüksek doz tigesiklin tedavisinde HGB düzeylerinde belirgin bir değişiklik izlenmezken, düşük doz tigesiklin kullanan hastalarda özellikle tedavi sonrası dönemde HGB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu bulgular, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, bazı çalışmalarla çelişmektedir. Yüksek doz tigesiklin uygulamalarının artmış toksisite ve advers etkilerle ilişkili olduğu ve bu durumun HGB düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açabileceğini bildiren çalışmalar mevcutken, bazı çalışmalarda ise bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılığın, hasta popülasyonlarının klinik özelliklerindeki heterojenlik, eşlik eden tedaviler, tigesiklin tedavi süresi ve doz farklılıkları gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda pankreas enzimlerinden amilaz ve lipaz serum düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Tigesiklin tedavisinin serum amilaz düzeylerindeki zamana bağlı etkisi incelendiğinde düşük doz ve yüksek doz gruplarında ayrı ayrı analiz edilmiş olup

doz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Tigesiklin tedavisinin serum lipaz düzeylerinde zamana bağlı etkileri düşük doz ve yüksek doz gruplarında ayrı ayrı analiz edilmiştir. Hem düşük doz ($p = 0.406$) hem de yüksek doz ($p = 0.515$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Qinghai Tan ve arkadaşlarının 2023 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, tigesiklin tedavisi sonrasında ölçülen serum amilaz ve lipaz düzeylerinin, tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir artış göstermediği bildirilmiştir (104). Literatür bulguları çalışmamızda elde edilen sonuçlarla uyumlu bir şekilde benzerlik göstermektedir. Bu doğrultuda, mevcut literatür ile paralel olarak çalışmamızda da her iki doz grubunda serum amilaz ve lipaz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamış, tigesiklin tedavisinin pankreatik enzimler üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmanın bazı metodolojik kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif tasarımı yürütölmüş olması, bulguların genellenebilirliğini sınırlamakta ve kayıt temelli veri toplama nedeniyle olası bilgi yanlılığı riskini beraberinde getirmektedir. Ayrıca randomizasyon ve kontrol grubunun bulunmaması saptanan değişimlerin yalnızca tigesiklin tedavisine bağlı olup olmadığının kesin olarak ortaya konmasını güçleştirmektedir. Yoğun bakım hastalarının çoklu komorbiditelere sahip olması, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar ve kritik hastalık durumunun kendisi de koagölasyon ve hepatik parametreler üzerinde bağımsız etkiler oluşturmuş olabilir. Ayrıca hastanemizde antibiyotiklerin terapötik ilaç düzeyi izleminin gerçekleştirilmemesi ve enfeksiyon şiddetini objektif olarak gösteren skorelama sistemlerinin analizlere dahil edilmemesi, doz-cevap ilişkisi ve klinik sonuçların çok değişkenli değerlendirilmesini sınırlandırmıştır. Buna rağmen çalışmamız yoğun bakım hastalarında tigesiklinin doz farklılıklarına bağlı olarak tedavisi süresince gelişebilecek laboratuvar değişimlerini ortaya koymasından literatüre katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, YBÜ’de yatan ve tigesiklin tedavisi alan hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerindeki değişimleri, mortalite sonuçlarını ve tedaviye yanıtını değerlendiren kapsamlı retrospektif analizlerden biridir. Bulgularımız, tigesiklin tedavisinin özellikle enflamatuvar biyobelirteçler (CRP, PCT, WBC) üzerinde belirgin bir azalma eğilimi gösterdiğini, ancak bu etkinin doz (düşük doz veya yüksek doz) farklılıklarından bağımsız olarak sınırlı düzeyde kaldığını ortaya koymuştur. Her iki doz grubunda da CRP ve WBC düzeylerinde tedavi sonrasında düşüş gözlenmiş olsa da gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum, yanıtın yalnızca tedavi protokolüne değil, aynı zamanda hasta profili, komorbidite yükü ve enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Koagülasyon parametreleri açısından, INR ve PTZ değerlerinde her iki doz grubunda da zamana bağlı anlamlı değişiklikler izlenmiş, aPTT’de ise bu etkinin yalnızca düşük doz grubunda geçici bir artış şeklinde ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu bulgular, literatürde tigesiklinle ilişkili koagülasyon disfonksiyonu bildirimlerini desteklemekte ve özellikle tedavinin ilk 10–14 günü içinde gelişebilecek koagülasyon bozuklukları açısından dikkatli izlem gerektiğini göstermektedir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde (AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin), düşük doz grubunda AST, ALT ve bilirubin düzeylerinde geçici artışlar saptanırken, yüksek doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Bu durum, hepatik yanıtın özellikle düşük doz grubunda zamana bağlı olarak değişebileceğini ve komorbiditelerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Kreatinin düzeyleri açısından her iki doz grubunda anlamlı bir değişim olmamış, tigesiklinin renal fonksiyon üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Hematolojik parametreler incelendiğinde, özellikle düşük doz tigesiklin kullanan hastalarda tedavi sonrası dönemde HGB düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Pankreatik enzimler (amilaz, lipaz) açısından ise her iki doz grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmamış ve tigesiklinin pankreatik toksisiteye yol açmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, tigesiklin tedavisi enflamatuvar biyobelirteçlerde anlamlı azalma sağlasa da koagülasyon, karaciğer fonksiyonları ve hematolojik parametreler açısından dikkatli takip gerektirmektedir. Özellikle koagülasyon bozuklukları göz önünde

bulundurulmalı ve bu hasta grubunda laboratuvar izlemleri sıklaştırılmalıdır. Çalışmamız, tigesiklinin doz bağımlı biyokimyasal etkileri ve özellikle elektrolit (sodyum ve kalsiyum) parametreleri üzerindeki zamana bağlı değişimlerine dair literatürdeki boşluğu dolduran özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışma bulgularımız doğrultusunda birtakım önerilerimiz bulunmaktadır:

Tigesiklin tedavisi alan hastalarda özellikle yüksek doz uygulananlarda koagülasyon parametreleri, hemoglobin ve karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir.

Tigesiklinin elektrolitler (özellikle sodyum ve kalsiyum) üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için prospektif ve kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Klinik eczacıların multidisipliner ekiplerde yer alarak bu hasta grubunda ilaç izlem ve yan etki yönetimine katkı sağlaması, tedavi başarısını ve hasta güvenliğini artıracaktır.

Tigesiklinin farklı hasta popülasyonlarında doz-optimizasyonu ve tedavi süresi üzerine randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Adhikari KJ, Fowler RA, Rubenfeld GD, Gordon D, Rubenfeld D, Adhikari NKJ, et al. Critical Care 1 Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376:1339–46.
2. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000 ;342(18):1301–8.
3. Truog RD, Campbell ML, Curtis J, Randall, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: A consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. 2008;3(36):953-63.
4. Orucu M, Geyik MF, et al. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar. *Duzce Medical Journal*. 2008;10(1):40-3.
5. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A, et al. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19(1):14.
6. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985;121(2):182–205.
7. Ma J, Lu Z et al. Developing a versatile arsenal: Novel antimicrobials as offensive tools against pathogenic bacteria. *Microorganisms*. 2025;13(1):172.
8. Aslam B, Rasool M, Idris A, Muzammil S, Alvi RF, Khurshid M, et al. CRISPR-Cas system: a potential alternative tool to cope antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):131.
9. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature Biotechnology*. 2014;32(1):40–51.
10. Greene AC. CRISPR-based antibacterials: transforming bacterial defense into offense. *Trends Biotechnol*. 2018;36(2):127–30.
11. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*. 2001;65(2):232–60.

12. Zinner SH. Antibiotic use: present and future. *Microbiologica Bologna*. 2007;30(3):321.
13. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323–9.
14. Sundararajan V, MacIsaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in victoria, Australia. *Crit Care Med*. 2005;33(1):71–80.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–81.
16. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):109-15.
17. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest*. 2008;134(2):281–7.
18. Gashaw M, Berhane M, Bekele S, Kibru G, Teshager L, Yilma Y, et al. Emergence of high drug resistant bacterial isolates from patients with health care associated infections at Jimma University medical center: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):138.
19. LaPlante KL, Dhand A, Wright K, Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Annals of Medicine*. 2022;54(1):1686-700.
20. Chukwudi CU. rRNA Binding sites and the molecular mechanism of action of the tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4433-41.
21. Zhao M, Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Andes DR. In vivo pharmacodynamic target assessment of eravacycline against escherichia coli in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7):10-1128.
22. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(1):220-29.

23. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58(2):256–65.
24. Burgos RM, Rodvold KA. Omadacycline: a novel aminomethylcycline. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1895-915.
25. Zabinski RA, Walker KJ. Pharmacodynamic factors of antibiotic efficacy. *pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1992;12(6P2):64S-70S.
26. Vogelmann B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr*. 1986;108(5):835–40.
27. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(1):1–10.
28. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycylcyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64(1):63–88.
29. Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(4):a025387.
30. Markley JL, Wencewicz TA. Tetracycline-inactivating enzymes. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1058.
31. Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright GD. The tetracycline resistome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;67(3):419-31.
32. Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):382-402.
33. Guillaume G, Ledent V, Moens W, Collard JM. Phylogeny of efflux-mediated tetracycline resistance genes and related proteins revisited. *Microbial Drug Resistance*. 2004;10(1):11–26.
34. Jenner L, Starosta AL, Terry DS, Mikolajka A, Filonava L, Yusupov M, et al. Structural basis for potent inhibitory activity of the antibiotic tigecycline during protein synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(10):3812–6.
35. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother*;47(12):3675-81.
36. Nguyen F, Starosta AL, Arenz S, Sohmen D, Dönhöfer A, Wilson DN. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological Chemistry*. 2014;395(5):559–75.

37. Petersen PJ, Jacobus N V., Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(4):738-44.
38. Schwartz BS, Graber CJ, Diep BA, Basuino L, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Doxycycline, not minocycline, induces its own resistance in multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus clone USA300. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48(10):1483-4.
39. Jones RN, Stilwell MG, Wilson ML, Mendes RE. Contemporary tetracycline susceptibility testing: doxycycline MIC methods and interpretive criteria (CLSI and EUCAST) performance when testing Gram-positive pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(1):69-72.
40. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021821s049lbl.pdf Son Erişim Tarihi 22 Ağustos 2025.
41. Rusu A, Buta EL. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2085.
42. Breedts J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4658-66.
43. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clinical Infectious Diseases.* 2005;41(Supplement_5):S354-67.
44. European Medicines Agency Science Medicines Health https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tygacil-epar-summary-public_en.pdf Son Erişim Tarihi 22 Ağustos 2025.
45. Falagas ME, Metaxas EI. Tigecycline for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(8):913-23.
46. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva ME, Dukart G, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61(3):329-38.

47. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*. 2013;75(4):331–6.
48. Barrenechea V, Vargas-Reyes M, Quiliano M, Milón P. Complementary mechanism of bacterial mrna translation inhibition by tetracyclines. *Front Microbiology*. 2021;12:682682.
49. Prajapati JD, Kleinekathöfer U, Winterhalter M. How to enter a bacterium: bacterial porins and the permeation of antibiotics. *Chemical Reviews*. 2021;121(9):5158–92.
50. Alegun O, Pandeya A, Cui J, Ojo I, Wei Y. Donnan potential across the outer membrane of gram-negative bacteria and its effect on the permeability of antibiotics. *Antibiotics*. 2021;10(6):701.
51. Kounatidis D, Dalamaga M, Grivakou E, Karampela I, Koufopoulos P, Dalopoulos V, et al. Third-generation tetracyclines: current knowledge and therapeutic potential. *Biomolecules*. 2024;14(7):783.
52. Olson MW, Ruzin A, Feyfant E, Rush TS, O’Connell J, Bradford PA. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2006;50(6):2156–66.
53. Leng B, Yan G, Wang C, Shen C, Zhang W, Wang W. Dose optimisation based on pharmacokinetic/pharmacodynamic target of tigecycline. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2021;25:315–22.
54. Zhou CC, Huang F, Zhang JM, Zhuang YG. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1885–96.
55. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, Gholami M, Kouhsari E, Sholeh M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;41(7):1003–22.
56. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009;34(1):101–2.
57. Roberts JA, Joynt GM, Choi GYS, Gomersall CD, Lipman J. How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012;39(3):187–92.

58. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(4):1756-62.
59. De Pascale G, Montini L, Pennisi MA, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Critical Care*. 2014;18(3):R90.
60. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(Supplement_5):S333–40.
61. Greer ND. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics. In *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2006;19(2):155-61.
62. Sun HK, Ong CT, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49(4):1629-32.
63. Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, Forrest A, Dartois N, Cooper CA, et al. Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(2):1065-72.
64. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Babinchak TJ, Korth-Bradley JM, Drusano GL. Impact of different factors on the probability of clinical response in tigecycline-treated patients with intra-abdominal infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;54(3):1207-12.
65. Cercenado E. Tigecycline: a new antimicrobial agent against multiresistant bacteria. *Clinical Practice*. 2007;4(3):255.
66. Marco F, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004–2014. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2016;6:50–6.
67. Pankuch GA, Appelbaum PC. Postantibiotic effect of tigecycline against 14 gram-positive organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;53(2):782-4.

68. Linkevicius M, Sandegren L, Andersson DI. Potential of tetracycline resistance proteins to evolve tigecycline resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(2):789-96.
69. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(Supplement_5):S341–53.
70. Routsis C, Kokkoris S, Douka E, Ekonomidou F, Karaikos I, Giamarellou H. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections. *International Journal Of Antimicrobial Agents*. 2015;45(1):90–3.
71. 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. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(2):496-507.
72. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/205645s013lbl.pdf Son Erişim Tarihi 22 Ağustos 2025.
73. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: A prospective observational study. *Critical Care*. 2006;10(2):R63.
74. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* [Internet]. 2009 May 24 [cited 2025 Jun 20];35(5):909–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-009-1402-y>
75. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019 ;57(9):1308–18.
76. Von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(21):2160–9.

77. Vermeulen H, Storm-Versloot MN, Goossens A, Speelman P, Legemate DA. Diagnostic accuracy of routine postoperative body temperature measurements. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(10):1404–10.
78. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 1999;25(7):668–73.
79. Rangel Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA*. 1995;273(2):117–23.
80. Modemann F, Härterich S, Schulze Zur Wiesch J, Rohde H, Lindeman NB, Bokemeyer C, et al. Efficacy of tigecycline as salvage therapy in multidrug-resistant febrile neutropenia in patients with acute leukemia—A single center analysis. *Antibiotics*. 2022;11(2):128.
81. Zhu ZY, Yang JF, Ni YH, Ye WF, Wang J, Wu ML. Retrospective analysis of tigecycline shows that it may be an option for children with severe infections. *Acta Paediatrica*. 2016;105(10):e480–e4.
82. Casadevall A, Pirofski LA. Host-Pathogen Interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infection and Immunity*. 2000;68(12):6511-18.
83. Van Seventer JM, Hochberg NS. Principles of infectious diseases: transmission, diagnosis, prevention, and control. *International Encyclopedia of Public Health*. 2016;22.
84. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(5):309–32.
85. Şen, S., Uğur, E., Afacan, S., & Sönmezoğlu, M. Yoğun bakım enfeksiyonlarının önlenmesinde bakım paketlerinin kullanımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2019;23(1):27-35.
86. Centers for Disease Control and Prevention Healthcare Associated Infections <https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/php/data/index.html?utm> Son Erişim Tarihi 22 Ağustos 2025.
87. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public Health Reports*. 2007;122(2):160-66.

88. Borsuk-De Moor A, Rypulak E, Potręć B, Piwowarczyk P, Borys M, Sysiak J, et al. Population pharmacokinetics of high-dose tigecycline in patients with sepsis or septic shock. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(4):10-1128.
89. Fan B, Guan J, Wang X, Cong Y. activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii* in a murine thigh-infection model. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157757.
90. Michail G, Labrou M, Pitiriga V, Manousaka S, Sakellaridis N, Tsakris A, et al. Activity of tigecycline in combination with colistin, meropenem, rifampin, or gentamicin against kpc-producing enterobacteriaceae in a murine thigh infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(12):6028-33.
91. De Pascale G, Lisi L, Ciotti GMP, Vallecoccia MS, Cutuli SL, Cascarano L, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Annals of Intensive Care*. 2020;10(1):94.
92. Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine*. 2018;97(38):e12467.
93. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AIM. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2008;32(3):726–32.
94. AlQadheeb N, AlMubayedh H, AlBadrani S, Salam A, AlOmar M, AlAswad A, et al. Impact of common comorbidities on antimicrobial consumption and mortality amongst critically ill COVID-19 patients: A retrospective two center study in Saudi Arabia. *Clinical Infection in Practice*. 2023;19:100229.
95. Oliveira AM, Oliveira A, Vidal R, Gonçalves-Pereira J. Infectious Foci, comorbidities and its influence on the outcomes of septic critically ill patients. *Microorganisms*. 2024;12(8):1705.
96. 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.
97. Xiong Y, Liu G, Tang X, Xia B, Yu Y, Fan G. Prediction and analysis of toxic and side effects of tigecycline based on deep learning. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1512091.

98. Wu, S., Chen, Y., Fan, W., Wu, X., Zhang, C., Lin, Y., & Lin, Q. (2025). Predicting tigecycline-related adverse events in infected patients: a machine learning approach with clinical interpretability. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1697929.
99. Guo M, Liang J, Li D, Zhao Y, Xu W, Wang L, et al. Coagulation dysfunction events associated with tigecycline: a real-world study from FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Thrombosis Journal*. 2022;20(1):12.
100. Cui N, Cai H, Li Z, Lu Y, Wang G, Lu A. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019;41(6):1408–13.
101. Xia L, Wu L, Xia H, Bao J, Li Q, Chen X, et al. Effect of tigecycline on patients with pulmonary infection after acute leukemia chemotherapy and its effect on serum inflammatory factors and liver and kidney function. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(11):12968–75.
102. Yu Z, Zhao Y, Jin J, Zhu J, Yu L, Han G. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: A multicenter retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;120:59–64.
103. Lin C, Tan M, Wang D, Gu C, Wu Y, Wang S. Safety of tigecycline in patients on antithrombotic therapy: a single-center retrospective study. *Pharmacology*. 2023;108(6):540–9.
104. Tan Q, Zhang Y, Liu M, Tian D, Wu X, Zhou L, et al. Clinical characteristics and risk factors for tigecycline-induced pancreatitis in a tertiary hospital: A retrospective study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;89(9):2788–97.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



EK-2. Hasta Profil Kaydı

1. Hastanın Adı Soyadı Dosya numarası	2. Hastanın sosyodemografik bilgileri: Cinsiyet: Erkek Kadın Yaş: Komorbidite:
3. Skorlamalar GKS: SOFA: APECHE-II:	4. Yatış nedeni /Gün sayısı Medikal Cerrahi
5. Geliş şekli Acil Devir Servis	6. Çıkış şekli Taburcu Exitus Devir
7. Tedavi ile ilgili bilgiler: Tigesiklin başlama Sebebi: Tigesiklin tedavi başlangıç günü: Tedavi bitiş günü:	8. Tigesiklin dozu: Tigesiklin 2X50 mg Tigesiklin 2X100 mg
9. Patojen izole edilmiş mi (edilmişse adı) Tigesiklin Dirençli Tigesiklin Duyarlı	10. Kombinasyon var ise kullanılan diğer antibiyotikler
11. Tigesiklin kullanım öncesi kullanılan antibiyotik var mı (varsa etken madde adı)	12. Laboratuvar değerlerini bozabilecek risk faktörü varsa (ilaç, malignite, immünosupresyon)

	Referans aralığı	İlk Tigesiklin dozunu almadan 24 saat içindeki değer	Tigesiklin dozunu aldıktan sonraki 3 gün sonraki değeri	Tigesiklin tedavisi bittikten sonraki 24 saat içindeki değer	Tigesiklin tedavisi bittikten sonraki 3 gün sonraki değer	Tigesiklin tedavisi bittikten sonraki 5 gün sonraki değer
WBC	4,3-10,3 x 10 ³ /μL					
Hb	13,6-17,2 g/dL					
CRP	0-0,351 mg/dL					
PCT	0-0,5 ng/mL					
PLT	156-373 x 10 ³ /μL					
INR	0,8-1,2					
APTT	20-34 sn					
PTZ	9,8-13,8 sn					
Na	136-145 mmol/L					
Ca	8,8-10,6 mg/dl					
Total bilirubin	0,2-1,2 mg/dl					
Direkt bilirubin	0-0,5 mg/dl					
AST	0-50 IU/L					
ALT	0-55 IU/L					
GGT	12-64 IU/L					
ALP	30-120 IU/L					
Cre	0,57-1,25 mg/dL					
Amilaz	25-125 mg/dL					
Lipaz	8-78 mg/dL					
Ateş						
Nabız						
Solunum						

EK-3. Özgeçmiş

