

TETRASİKLİNDEN TİGESİKLİNE

Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA
ytasova@gmail.com

ÖZET

Tetrasiklinler 1950'li yıllardan bu yana kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Tetrasiklinlerin antibakteriyel etkilerinin yanında önemli anti-inflamatuvar aktivite gösterdikleri de bilinmektedir. Tigesiklin tetrasiklinlerin en yeni üyesidir. Yeni semisentetik glisilsiklin olan bu antibiyotik ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Gram negatif, Gram pozitif, atipik ve anaerob mikroorganizmalar ile antibiyotik dirençli bakterilere etkilidir. Diğer tetrasiklinlere benzer antibakteriyel aktivitesine rağmen tetrasiklin dirençli organizmalara karşı daha potettir. Tigesiklin komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, komplike intraabdominal infeksiyonlar ve toplum kökenli pnömonilerde genelde iyi tolere edilir, güvenli ve etkilidir.

Anahtar sözcükler: tetrasiklinler, tigesiklin

SUMMARY

From Tetracycline to Tigecycline

Tetracyclines are broad-spectrum antibiotics which are in use since 1950's. In addition antibacterial effects, the tetracyclines are now known to exhibit significant anti-inflammatory actions. Tigecycline is the newest member of tetracyclines. It is a new semisynthetic glycycline for the treatment of serious infections. It has activity against a broad range of Gram-positive, Gram-negative, atypical, anaerobic and antibiotic resistant bacteria. Whilst exhibiting antibacterial activities typical of earlier tetracyclines, it has more potent activity against tetracycline-resistant organisms. Tigecycline appears to be generally well tolerated, safe and effective in treating complicated skin and soft tissue, complicated intra-abdominal infections as well community acquired pneumoniae.

Keywords: tetracyclines, tigecycline

Bir bitki fizyoloğu olan Prof.Dr.Benjamin M.Duggar 1948 yılında Wisconsin Üniversitesi'nde çalışmaları sırasında izole ettiği klortetrasiklinden, tigesikline kadar uzanan bir mace-rayı başlattığını tahmin ediyor muydu acaba? Dr Duggar bu maddeyi mezarlıkların çevresinde bulunan bir cins toprakta yaşayan, bakteriyel hastalıklara etki eden, altın sarısı rengine olan *Streptomyces aureofaciens* olarak adlandırılan mantar benzeri bir toprak bakterisinden izole etmiş idi. İzole ettiği bu madde klortetrasiklin idi ve Dr. Duggar bu maddeye "aureomycin" adını verdi. Aureomisin o zamana kadar bulunan antibiyotiklerden daha geniş spektruma sahip iken ayrıca daha düşük toksisitesinin olması ile farklı idi. Yaklaşık iki yıl sonra A.C.Finley ve arkadaşları tarafından benzer bir toprak bakterisi olan *Streptomyces rimosus*'dan

"terramycin" (5-hydroxytetracycline) izole edildi. Daha sonra Robert Burns Woodward "oxytetracycline"i bularak Lloyd H.Conover'a sentetik bir ürün olan tetrasiklini üretebilmesine zemin oluşturdu. Çoğu 1950'lilerde bulunan tetrasiklinlerin (oksitetrasiklin, tetrasiklin, demeklosiklin, doksisisiklin ve minosiklin) son üyesi, yaklaşık 20 yıl aradan sonra, 2005'de kullanıma girmiştir. Bu, tetrasiklinlerin yeni bir sub grubu olan glisilsiklinlerin ilk üyesi tigesiklinidir. Konvansiyonel tetrasiklin dahil pek çok antibiyotiğe dirençli bakterilere etkili olan tigesiklinin yanı sıra halen tetrasiklinlerin yeni versiyonları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir^(20,23,24).

Tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin dünya ölçeğinde en çok reçete edilen antibiyotiklerdendir. Doksisisiklin en aktif tetrasiklinler-

den olup, klinik kullanımda en çok tercih edilebilir. Doksisisiklinin oral kullanıma uygun preparatları vardır. Günde iki kez kullanılması, yiyecekler ile bile alındığında biyoyararlanımı iyi olması ve daha az fotosensitiviteye yol açması ile tetrasiklinlerde iyileştirmeye en iyi örnektir. Yine tetrasikline göre daha az kalsiyuma bağlanması nedeni ile çocuklarda zorunlu durumlarda alternatif olarak kullanılabilmesi bile söylenmiştir. Tigesiklin ise glisilsiklin grubunun ilk üyesi olup minosiklin derivativesidir. Tetrasiklinlere benzemek ile birlikte yeni yapı bazı avantajları beraberinde getirmiştir. Eski tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalara etkili olması bunlardan biridir. Yine etki spektrumunun genişlemesi ile özellikle ağır infeksiyonlarda kullanılmaktadır^(20,25).

Tetrasiklin grubu antibiyotikler ilk kez antibakteriyel etkinlikleri ile ortaya çıkmış olmak ile birlikte bugünlerde önemli antiinflamatuar etkinliğe de sahip ilaçlar arasında sayılmaktadır. İlk kez dermatologlar tarafından düşünülen bu etki "rosacea"daki (etkeninin bakteri olduğu gösterilmemiştir) düzelme ile fark edilmiştir. Yine akne *Propionibacterium acnes* popülasyonundaki azalma ile orantısız olarak düzelme de bunu doğrular nitelikte yorumlanmıştır⁽²⁹⁾.

Etki mekanizması

Antibakteriyel: Tetrasiklinler pasif difüzyon ve enerjiye bağlı aktif transport sistemi ile bakteriyel hücre duvarını aşarlar. Hücreye girer girmez tetrasiklinler reversibl olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanırlar. Bu bağlanma aminoasil tRNA'nın RNA-ribozom kompleksine bağlanmasını önler. Bu bağlanma bakteriyostatik etkiye yol açarak protein sentezini bloke eder. Tetrasiklin ayrıca sitoplazmik membranı değiştirir ve bu sırası ile nükleotidlerin ve diğer komponentlerin hücre dışına sızmasına yol açar. Bu bakteriyi öldürmez ama inhibe eder⁽²³⁻²⁵⁾.

Anti-inflamatuar etki: İndirekt ve direkt aktivitesi vardır. İndirekt aktivite ile inflamasyonu uyaran bakteriyel ürünleri inhibe ederek normal bakteriyel floranın daha az inflamatuar etki göstermesini sağlarlar. Oldukça düşük antibiyotik konsantrasyonları (*P.acnes*'in MİK değerlerinin altında ve bakteriyel üreme eğrisine

etkisi olmayan konsantrasyon) daha düşük miktarlarda peptid kemotaktik faktörler ve lipaz gibi nötrofil kemoatraktanlar oluşmasına yol açar. Böylece bakteri miktarları azalmaksızın tetrasiklinler bakterilerin yol açtığı inflamatuvar hastalıklarda iyileşmeyi sağlayabilir. Direkt anti-inflamatuar aktivite kemotaksis inhibisyonu, granülom oluşum inhibisyonu ve proteaz inhibisyonu ile oluşur. İnflamatuar sürecin erken döneminde görülen beyaz küre göçü tetrasiklinler ile inhibe edilebilir. Granülom oluşumunun inhibisyonunun nasıl geliştiği açık değildir. İnflamasyonun kontrolü ve sinyal transdüksiyonunda etkili olan protein kinaz C enziminin inhibisyonunun rolü olabileceği öne sürülmüştür. Tetrasiklinler pek çok inflamatuvar hastalık, yara iyileşmesi, embriyogenez, tümör invazyonu ve anjiogenez gibi olaylarda rol oynayan metallo-proteaz enzimlerini inhibe eder. Tetrasiklinlerin non-antibiyotik etkileri aşağıda gösterilmiştir⁽²⁹⁾:

- Direkt
 - o *P.acne*'nin azalması
 - o Lipaz üretiminin inhibisyonu
 - o Kemotaktik faktör üretiminin inhibisyonu
- İndirekt
 - o Lökosit hareketinin inhibisyonu
 - o Protein kinaz C inhibisyonu
 - o Granülom formasyonunun inhibisyonu
 - o Proteazların inhibisyonu
- Anti-anjiyogenik aktivite
- Anti-metastatik aktivite

Direnç

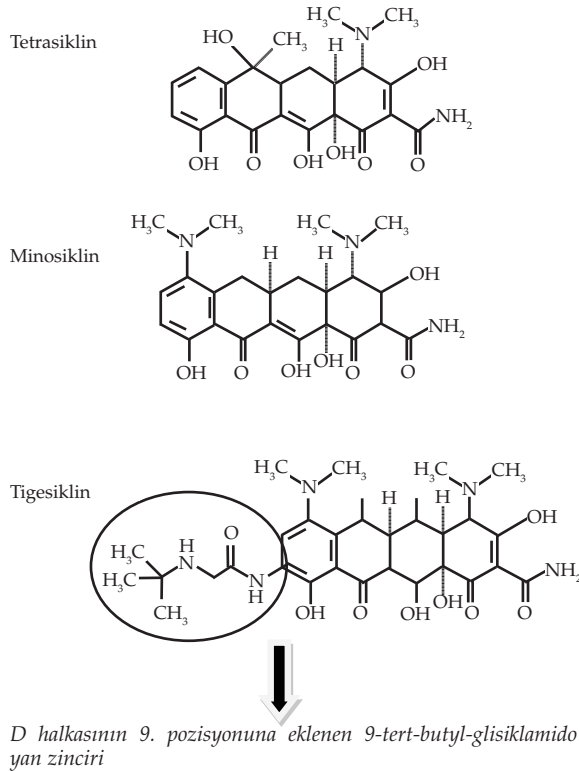
Tetrasiklinlere direnç primer olarak azalmış inflüks veya artmış eflüks ile hücre içindeki antibiyotığın miktarının azaltılması ile gelişir. Bu sınıftan bir antibiyotiğe direnç gelişir gelişmez tipik olarak tüm tetrasiklinlere direnç gelişir. Ancak bakterilerin türleri arasında dirençte farklılıklar vardır. Direnç genleri plazmid veya transpozon gibi diğer transfer edilebilen elementler ile oluşur. Direnç genlerinin bir ribozom koruyucu tipini taşıyan bakteriler bir sitoplazmik protein üretirler. Bu proteinler ribozomlar ile ilişki kurar ve ribozomların ilacın intrasellüler yüksek seviyelerde olmasına rağmen protein sentezini yapmasını sağlar. Mobil *tet* genlerini alan bakteri eflüks pompa proteinlerini sentez-

ler (örn *tet* A-E, *tet* G-L) veya ribozomları koruyan proteinleri kodlar (örn *tet* M, *tet* O). AcrAB çok ilaç için olan eflüks pompasının aşırı üretimi tigesiklin duyarlılığındaki azalmaya yol açan temel faktördür^(18,20,25).

Tigesikline direnç potansiyeli düşüktür ve tetrasiklini etkileyen iki direnç mekanizmasından etkilenmez: ribozomal koruyucu proteinler ve eflüks pompaları. Bu nedenle tigesiklin tetrasikline dirençli mikroorganizmalara etkilidir. Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler tetrasiklinin dört halkalı karboksilik iskeletinde D halkasına büyük modifiye glisilamid parçasının eklenmesi ile geliştirilmiştir. Bu değişim tigesiklinin hem eflüks (eklenen büyük parça nedeni ile) hem de ribozomal tip direncin (ribozomal mutasyona affinitenin düzelmesi) üstesinden gelmesini sağlamıştır. Tigesiklin 30S ribozomal subunitine bağlanması ribozomal korunma mekanizmalarının varlığında bile bağlanmasını gerçekleştirir⁽²⁻¹⁸⁾.

Şekilde tetrasiklinlerin yapısı gösterilmiştir. Tigesiklin bu yapısı nedeni ile ayrıca bakteriler tarafından sık kullanılan direnç mekanizmalarından etkilenmez.

Şekil. Tetrasiklinlerin kimyasal yapısı⁽⁶⁾.



Acinetobacter baumannii'de tigesiklin MİK değerlerinde hızla gelişen artış ve direnç rapor edilmiştir. Mekanizması tam belli olmamakla birlikte *A.baumannii* iki eflüks pompasına sahip olabilir. Bir çalışmada 82 klinik izolattan elde edilen 19 farklı klon saptanan çok ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarının % 66'sının tigesikline dirençli (MİK > 8 mg/L) ve % 12'sinin intermediyer dirençli (MİK 4-6 mg/mL) olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Etki spektrumu

Tüm tetrasiklinlerin antimikrobiyal aktivitesi temel olarak aynıdır. Belli patojenlere özel bazı farklılıklar vardır. Örneğin riketsiyoz, klamidyal hastalıklar, seyahat diyaresi, erken dönem Lyme hastalığı, klorokine dirençli sıtma da doksisisiklin tetrasikline tercih edilir. *Staphylococcus aureus* (metisilin dirençli dahil) infeksiyonlarında tigesiklin ve minosiklin kullanılması önerilir⁽²⁰⁾. Tetrasiklinler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Pek çok Gram negatif ve pozitif bakteriye bakteriyostatik olarak etkilidir. Antipnömonokokal aktiviteleri makrolidlere yaklaşıp ve *Haemophilus influenzae*'yi inhibe edebilir. Tetrasiklin dirençli stafilokoklar sıklıkla doksisisiklin ve minosikline duyarlı kalır. Pek çok atipik patojenlere de (*Rickettsia* spp., *Borrelia* spp., *Coxiella burnetii*, *Treponema* spp., *Chlamydia* ve *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Plasmodium* spp., *Vibrio cholerae*, *Vibrio vulnificus*, *Brucella* spp., *Calymmatobacterium granulomatis*, *Leptospira*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Mycobacterium marinum* ve *Entamoeba histolytica*) etkilidir. Virüs ve mantarlara etkileri çok azdır^(2,7,18,20).

Uzun yıllar yaygın kullanılan tetrasiklinlere direnç gelişimi bildirilmektedir. Örneğin *Neisseria gonorrhoeae* için 2006 yılında yapılan surveyans çalışmasında (Gonococcal Isolate Surveillance Project) izolatların % 25.6'sında penisilin ve siprofloksasinin yanı sıra tetrasikline de direnç bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bu nedenle artık Amerika Birleşik Devletleri'nde gonorede tetrasiklin kullanılamamaktadır. Doksisisiklin ise non-gonokokal üretrite (*Chlamydia trachomatis*) etkilidir. Ama önceden doksisisiklin ile tedavi edilen hastalarda gelişen rekürrent üretrit tetrasikline

dirençli *Ureaplasma urealyticum* ile gelişebilir. Doksisisiklin klamidyia infeksiyonlarında alternatif bir ajan olarak görülmektedir⁽⁵⁾.

Tigesiklin tetrasikline dirençli mikroorganizmalar dahil pek çok dirençli mikroorganizmaya da etkili geniş spektrumlu bir ajandır (Tablo 1). Vankomisin dirençli olanlar dahil enterokoklar, *Listeria*, *Streptococcus* spp., hem metisiline duyarlı hem de dirençli *S.aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e de etkilidir. Gram negatif aktivitesi de geniştir ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve metallo-beta-laktamaz salgılayan Gram negatiflere de etkilidir: *A.baumannii*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens* ve *Stenotrophomonas maltophilia*. Tigesiklinin anti-*Pseudomonas* aktivitesi çok azdır. *Proteus* türlerine de orta derecede etkilidir. Başta *Acinetobacter* türleri olmak üzere tedavi sırasında direnç gelişimi izlenmelidir.

Ayrıca tigesiklin mükemmel bir anti-anaerobik aktiviteye sahiptir ve *Bacterioides fragilis* ve Gram pozitif anaeroblara etkilidir^(2,7,18).

“The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial” (TEST) çalışması çok merkezli (40 merkez, 11 ülke) bir çalışma olup tigesiklinin in-vitro aktivitesini değerlendirmek üzere yapılmış bir çalışmadır. Toplumdan ve hastaneden toplanan izolatların çalışıldığı bu çalışmanın 2004 verilerine göre Gram pozitif ve Gram negatif enterik bakterilerdeki in-vitro etkinlik ortaya konmuştur (Tablo 2 ve 3). Buna göre tigesiklin Gram pozitiflere (MRSA, VRE dahil) oldukça aktif bir ajan olarak bulunurken *Enterobacteriaceae*'lerde etkinliği Asya, Avrupa ve Amerika'dan gelen izolatlarda gösterilmiştir. Tigesiklin, nonfermentatif bakterilerden imipeneme dirençli olan suşlar dahil *Acinetobacter* türlerine en aktif ilaçtır^(13,28).

Tablo 1. Tigesiklinin etki spektrumu.

Duyarlı patojenler	Kazanılmış direnç olabilir	İntrinsik dirençli
Enterococcus türleri	Acinetobacter baumannii	Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus	Burkholderia cepacia	
Staphylococcus epidermidis	Morganella morganii	
Staphylococcus haemolyticus	Providencia türleri	
Streptococcus agalactiae	Proteus türleri	
Streptococcus anginosus grup	Stenotrophomonas maltophilia	
Streptococcus pyogenes		
Viridans streptokoklar		
Citrobacter freundii		
Citrobacter koseri		
Enterobacter aerogenes		
Enterobacter cloacae		
Escherichia coli		
Klebsiella oxytoca		
Klebsiella pneumoniae		
Serratia marcescens		
Bacteroides fragilis		
Clostridium perfringens		
Peptostreptococcus türleri		
Prevotella türleri		

Tablo 2. Gram pozitif bakterilerin tigesikline duyarlılıkları (%) (kaynak 18'den değiştirilmiştir).

Antibiyotik	MRSA (n:348)	Enterococcus faecium (VRE) (n:77)	Enterococcus faecalis (VRE) (n:11)
Tigesiklin	98.9	100	100
Levofloksasin	17	0	9.1
Linezolid	100	99.1	100
Minosiklin	96.8	62.3	36.4
Vankomisin	99.7	-	-

Tablo 3. *Enterobacteriaceae*'de tigesiklin duyarlılığı (%) (kaynak 18'den değiştirilmiştir).

Antibiyotik	Asya (n:176)	Avrupa (n:837)	Kuzey Amerika (n:2188)
Tigesiklin	99.4	97.3	96.2
Amoksisilin/klavulanat	37.5	54	51
Ampisilin	9.7	18.4	17.1
Sefepim	91.5	96.3	96.1
Seftazidim	86.4	86.1	86.7
Şeftriakson	78.4	88.6	89.7
İmipenem	100	100	98.1
Levofloksasin	79	91.8	86.2
Minosiklin	81.3	86.6	86.1
Piperasilin/tazobaktam	94.9	91.3	90.1
Amikasin	94.9	99.8	99

Farmokokinetik ve farmakodinamik özellikler

Tetrasiklinlerin oral biyoyararlanımı ilaca bağlı olarak değişir. Tetrasiklinlerin emilimi primer olarak ince barsak ve midede olur. Biyoyararlanımı en yüksek olanlar doksisisiklin ve minosiklin'dir. Tetrasiklinlerin ise orta derecedir. Oral doksisisiklinin biyoyararlanımı yiyecekler ile veya boş midede yaklaşık % 95'dir ve pik serum seviyesine 1-3 saatte ulaşır. Ancak tetrasiklin besinler ile alınırsa biyoyararlanımı % 50 düşer. Emilim ayrıca alüminyum hidroksit jeller (antiasitler), divalan katyonlar (Ca²⁺ veya Fe²⁺) ile alınırsa azalır. Şelasyon doksisisiklin ve minosiklin ile tetrasikline göre daha az problemlidir. Tetrasiklinler multivalan katyonlardan (magnezyum, demir, alüminyum vb) iki saat önce veya sonra alınmalıdır^(15,20,23).

Tetrasiklinin etkinliğini yansıtan en iyi farmakokinetik ve farmakodinamik parametre 24 saatlik eğri altında kalan alan ile minimum inhibitör konsantrasyon oranıdır. Tetrasiklin konsantrasyonu *S.aureus* ile temastan yaklaşık 2 saat sonra MİK değerinin beş katına çıkmakta ve post antibiyotik etki üç saat kadar sürmektedir⁽¹⁵⁾.

Bakteriyostatik bir ajan olan tetrasiklin bakterisidal bir ilaç ile kombine kullanıldığında birbirlerinin etkilerini nötralize ederler. Örneğin pnömokokal menenjitte tek başına penisilin kullanımını tetrasiklin ile kullanımına göre daha üstündür. Ampisilin ve amoksisilin ile birlikte kullanıldığında bu antibiyotiklerin bakterisidal etkileri azalır^(20,23).

Doksisisiklinin intravenöz verilmesinden sonra 30 dakika içinde maksimum serum konsantrasyonuna ulaşılır. Tigesiklin ile bu süre bir saattir. Oral 200 mg doksisisiklinin verilmesinden sonra pik serum konsantrasyonu 1.5-2.5 µg/ml'e, aynı dozun intravenöz verilmesinden sonra da bu konsantrasyon 4-10 µg/ml'e ulaşır. Doksisisiklin dağılım volümü 50 L ve proteine bağlanması % 90'dır⁽²⁰⁾.

Genelde tetrasiklinin dokulara ve vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Doku penetreyasyonu lipidte çözünürlüğüne göre en iyi minosiklin, sonra doksisisiklin, takiben tetrasiklin'dir. Doksiklin aköz humor, BOS, peritoneal sıvı, gözyaşı, akciğer, sinüsler, sindirim ve safra sisteminde, böbrek, karaciğer ve prostatta terapötik konsantrasyonlarda bulunur. Ayrıca bu ilaç kemik, yağ ve kaslarda da plazma seviyesinin altında dağılır. Tetrasiklin asidik sıvı, safra, BOS, sinüsler, plevral ve sinoviyal sıvıda iyi dağılır. Minosiklin de aköz humor, safra, duodenum, overler ve fallop tüplerinde, karaciğerde, akciğer, sinüsler, balgam, tükürük, gözyaşı ve tiroid bezlerinde terapötik konsantrasyonlarda bulunur^(20,23).

En yeni üye olan tigesiklin proteine % 78 oranında bağlanır ve doku dağılımı bakımından yüksek bir sabit duruma sahiptir (7-10 L/kg). Bu geniş doku dağılımını ve plazma volümü dışında dokudaki konsantrasyonunu gösterir. Tablo 3'de tigesiklinin doku ve serum dağılımı gösterilmiştir. Safra, BOS ve akciğerde dağılımı oldukça iyidir. Hayvan çalışmaları kemik, kemikiliği, dalak ve tiroitte de dağılımının iyi olduğunu göstermiştir. Deneyisel çalışmalar ile penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* menenjitli tavşanlarda BOS'da tigesiklinin yeterli bakterisidal aktivite gösterdiği saptanmıştır. MİK değerleri ≤ 2 µg/ml duyarlı ve ≥ 8 µg/ml ise dirençli olarak kabul edilir^(10,15).

Tigesiklin 100 mg tek doz verildiğinde yarı ömrü 27 saattir. Çoklu dozlarda verildiğinde bu süre 42 saate kadar çıkar (Tablo 4'de tetrasiklinler yarı ömürlerine göre gösterilmiştir). Postantibiyotik etki Gram negatif bakteriler için 2-5 saat ve *S.pneumoniae* için ise 9 saattir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) 0.87 µg/ml iken, minimum serum konsantrasyonu (C_{min}) 0.13 µg/ml'dir. Eğri altında kalan

Tablo 4. Tigesiklininin doku ve serum dağılımı (Kaynak 18'den değiştirilmiştir).

Doku/sıvı	Doku vs serum konsantrasyonu	Alan/doku AUC ₂₄ oranı	Doku/serum AUC ₀₋₁₂ oranı
Safra kesesi ^a	38 kat	23/14	-
Kolon ^a	2.3 kat	2.6/1.8	-
Deri vezikül sıvısı ^b	Serumdan % 26 daha düşük	-	1.6/2.18
Alveolar hücre ^b	79 kat	-	1.34/1.73
Epitelyal "lining" sıvısı	Serumdan % 32 daha fazla	-	2.28/1.73
Akciğer ^a	8.6 kat	2.0/2.0	-
Sinoviyal sıvı ^b	0.58 kat	0.3/0.3	-
Kemik ^a	0.35 kat	0.4/0.3	-

^a 100 mg IV tek doz değerlendirilmiştir.

^b 100 mg IV dozu takiben 2x50 mg IV doz verilerek sağlıklı kişilerde değerlendirilmiştir.

serum konsantrasyon zaman eğrisi (AUC 0-24 saat) 4.7 mg h/mL ve ortalama sabit durum dağılım volümü (Vss) 639 L'dir. Tigesiklin doz ve verilme sıklığına bağlı olarak hem konsantrasyona hem de zamana bağlı kinetik gösterir^(1,10,15).

Tetrasiklinler plasentaya geçer ve umbilikal-kord plazmasında ve amniyotik sıvıda anne dolaşımındaki seviyesinin sırası ile % 20 ve % 60'ı kadar bulunur. Bu durum fetal kemik ve dişlerde birikime yol açar. Tetrasiklin fetal toksitesi nedeni ile gebelerde ve 8 yaş altında olan çocuklarda kullanılamaz. Tigesiklin ise ≥ 18 yaş kişiler için onay almıştır. Farmakokinetik profili yaş, cins ve ırk ile etkilenmez^(1,15,20).

Eliminasyon yolları tetrasiklinlerde farklılık gösterir. Tetrasiklin için primer eliminasyon yolu glomerüler filtrasyondur. Doksisisiklin ise primer olarak intestinal sistem ile elimine edilir ve % 90'ı feçes ile atılır. Doksisisiklinin yaklaşık % 20'si glomerüler filtrasyon ile elimine edilir. Minosiklin karaciğerde metabolize edilir. Minosiklinin çok az kısmı böbrek (% 4-9) ve fekal yolla atılır. Minosiklin karaciğer yetmezliğinde birikmez ve yiyecekler ile absorpsiyonu çok az etkilenir. Tetrasiklinler minimal olarak hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon ile uzaklaştırılır. Bu nedenle bu uygulamalar sırasında doz ayarlamasına gerek yoktur. Renal disfonksiyon durumunda doz ayarlanması doksisisiklin ve tigesiklin için gerekli değildir. Bu iki ilaç için doz ayarlaması şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalar için gereklidir^(1,20). Tigesiklinin primer eliminasyon yolu biliyerdir (% 59) ve değişmeden feçes ile atılır. Sekonder eliminasyon yolu renal (% 22 değişmeden idrar ile atılır) ve glukoronidasyon yollarıdır^(1,15).

Başka kritik ilaç kullanan hastalarda tigesiklin sitokrom P450 enzim ailesine etkimez. Böylece ne tigesiklin, ne de diğer CYP450 enzimi ile metabolize olan ilaçlar bu durumdan etkilenmez. Digoksin veya varfarin ile birlikte kullanımı ile klinik olarak önemli ilaç etkileşimi gösterilmemiştir. Ancak varfarin ile kullanımında Cmax % 38 olmaktadır. "International Normalized Ratio" (INR)'da önemli değişikliğe yol açmamasına rağmen yine de birlikte kullanılırken düzenli INR takibi önerilir. Her iki ilaç için de doz ayarlamasına gerek yoktur. Minosiklin diyabetik hastalarda insülin gereksinimini ve oral antidiyabetiklerin etkisini azalttığı ve böbrek yetmezliği olanlarda diüretikler ile alındığında kan üre nitrojenlerini arttırdığı için tigesiklin ile birlikte kullanımlarında dikkat edilmelidir. Böbrek bozukluğu tigesiklinin farmakokinetik profilini değiştirmez ve hemodiyaliz ile elimine edilemez^(1,15).

Tetrasiklinler kısa, orta, uzun etki süreli olarak da sıralanabilir (Tablo 5).

Tablo 5. Tetrasiklinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması.

Kısa etki süreli (t _{1/2} : 6-8 saat)
Tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin
Orta etki süreli (t _{1/2} : ~ 12 saat)
Demokloksilin, metosiklin
Uzun etki süreli (t _{1/2} : ≥ 16 saat)
Doksisisiklin, minosiklin, tigesiklin

t: Eliminasyon yarılanma ömrü.

Yan etkiler

Tetrasiklinler genel olarak güvenli ilaçlardır. Yan etkileri azdır. Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler doza bağlıdır. Oral tetrasiklin

ve IV tigesiklin ile görülen bu etkiler abdominal huzursuzluk ve epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve anoreksi olarak özetlenir. Yiyecek ile bu semptomlar azalabilir ama tetrasiklinin emilimi % 50 azalır. Yiyecekler doksisisiklinin emilimini bozmaz. Tetrasiklin barsak florasını değiştirebilir ve diyareye yol açabilir. Tedavinin sonlanması ile diyare de biter. Devam eden diyare, ateş ve beyaz küre yüksekliği olan bir hasta *Clostridium difficile*'nin neden olduğu antibiyotik ilişkili diyare yönünden değerlendirilmelidir. Tetrasiklinler özellikle doksisisiklin ve minosiklin özofagus erozyonu nedeni ile yatma vaktinde verilmemelidir^(2,7,20).

Hipersensitivite reaksiyonları seyrek de olsa oluşabilir. Hasta herhangi bir tetrasikline karşı allerjik ise tümüne allerjik olduğu düşünülür. Fotosensitivite reaksiyonları güneşe maruz kalan bölgelerde kırmızı döküntüden veziküllere kadar değişen lezyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar en sık demeklosiklin ile görülür. Direkt güneş ışığından kaçınılması veya koruyucu giysilerin giyilmesi ile azaltılabilir⁽¹⁰⁾.

Tetrasiklinler gelişmekte olan kemik ve dişlerde birikerek renk değişimi, floresans, minede dizplazi, deformite ve büyümede inhibisyona yol açabilir. Bu ilaçlar 8 yaş altındaki çocuklarda kahverengi-sarı renkli diskolorasyona yol açabilir. Kalıcı dişlerde koyulaşma etkisi doza bağlıdır ve erişkinlerde oluşmaz. Bu ajanların 8 yaşın altında, gebelere ve laktasyon dönemindeki kadınlara verilmesinden kaçınılması gereklidir. Çocuklarda mecbur kalındığında doksisisiklin tercih edilebilir. Tetrasiklin ayrıca kemiklerde de depolanır ve kalsiyum ile şelat oluşturur^(10,20).

Hepatotoksitite nadirdir ama karaciğer nekrozuna yol açıp fatal olarak sonuçlanabilir. Özellikle önceden karaciğer hastalığı varsa bu olasılık artar. Tetrasiklin ve minosiklin ile daha sık görülen bu tablo doksisisiklinde en az görülür⁽¹²⁾.

Tetrasiklinler protein sentezini inhibe eder ve önceden olan böbrek yetmezliğini amino asit metabolizmasından dolayı oluşan azoteminin artması ile alevlendirebilir. Demeklosiklin nefrojenik diyabetes insipitusa yol açabilir. Bu durum uygunsuz ADH sendromunun tedavisinde kullanılabilmesini sağlar. Tarihi geçmiş

tetrasiklin kullanımı ile içindeki sitrik asit nedeni ile reversibl Fanconi benzeri sendrom ve renal tübüler asidoz oluşur ama yeni formülasyonlarında bu madde olmadığı için bu yan etkiler beklenmemektedir^(1,8,20).

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu spiroketal hastalıkların tedavisi sırasında beklenmelidir. Ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, lökositoz ve deri lezyonlarının alevlenmesi olabilir. Bu reaksiyonun önlenmesi için tümör nekrotizan faktör antikoru veya steroid kullanılabilir. Asetominafen veya meptazinol ile tedavi öncesi verilmesi semptomların şiddetini ve süresini azaltabilir^(10,20,23).

Minosiklin vestibüler reaksiyonları (baş dönmesi, vertigo, bulantı, kusma) indükler (200 mg / gün alındığında % 35-70). Vertigo minosiklin tedavisinde doza bağlı olarak gelişebilir. Kadınlarda daha sık görülen bu tablo tedavinin 2. veya 3. gününde görülür ve genellikle ilacın kesilmesinden 1-2 gün sonra çözülür. Ayrıca bu ilaca bağlı hipersensitivite pnömonitisine yol açabilir^(20,23).

Hematolojik etkiler çok seyrektir fakat hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni ve eozinofili görülebilir. Daha az sıklıkta minosiklinin indüklediği lupus ve perikardiyal efüzyon olabilir⁽¹⁵⁾.

Tigesiklin ile görülen en sık yan etkiler bulantı (% 28.4), kusma (% 19.4), diyare (% 11.6), intravenöz giriş bölgesinde lokal reaksiyon (% 8.2), süperinfeksiyon (% 6.7), ateş (% 6.3), karın ağrısı (% 6) ve baş ağrısı (% 5.6) olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Klinik kullanım

Tigesiklin ilk olarak komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve komplike intraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanımı için onay alınmıştır. En son 2009 yılında duyarlı patojenler ile gelişen toplum kökenli pnömonilerin tedavisi için de onay almıştır. Hastane kökenli pnömonilerde ise çalışmalar devam etmektedir^(7,8,18).

Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında (KDYD) tigesiklin vankomisin+azteronam kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Klinik yanıt oranı her iki kolda benzer bulunmuştur. Tigesiklin ayrıca MRSA suşlarının

eradikasyonunda da başarılı bulunmuştur. MRSA eradikasyon oranları tigesiklin için % 78 ve kombinasyon tedavisinde % 75.8'dir^(3,9,17,19,22).

Komplike intraabdominal infeksiyonlarda tigesiklin imipenem/silastatin ile karşılaştırılmıştır. Klinik başarı benzer bulunmuştur (tigesiklin % 80.6 ve imipenem/silastatin % 82.4)^(14,17).

Toplum kökenli solunum sistemi infeksiyonları (7580 suş) ve nozokomiyal pnömoniye (ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil) (3138 suş) yol açan etkenlere etkilidir. Toplum kökenli infeksiyonlar arasında patojenlerin dağılımı *H.influenzae* (% 52.9; % 21 ampisilin dirençli), *S.pneumoniae* (% 39.2; % 23.7 penisilin dirençli) ve *Moraxella catarrhalis* (% 7.9). Tigesiklin bu mikroorganizmaların üçünü de klinik olarak etkili konsantrasyonlarda % 100 inhibe eder. Nozokomiyal pnömoninin % 94.3 oranında en sık 10 patojeni olarak izole edilen bakteriler *S.aureus* (% 48.5; % 49.4 oksasilin dirençli), *P.aeruginosa* (% 15.6), *Klebsiella* spp. (% 5.6), *S.pneumoniae* (% 4.6), *Acinetobacter* spp. (% 4.5), *Enterobacter* spp. (% 4.0), *E.coli* (% 3.8), *S.marcescens* (% 2.5), *Enterococcus* spp. (% 2.3), *S.maltophilia* (% 1.8) ve beta-hemolitik streptokoklar (% 1.1) olarak izole edilmiştir. Tigesiklin bu patojenlerin > % 96'sını (*P.aeruginosa* hariç) inhibe etmiştir⁽¹¹⁾.

Ventilatör ilişkili pnömoni, bakteriyemi ve bakteriyemi ile birlikte pnömonisi olan 25 hastada tigesiklin tek başına veya kombinasyon tedavisi içinde kullanılmıştır. Bu hastaların çoğunda tigesiklin etkili bulunmuştur⁽²²⁾. Levofloksasin ile karşılaştırmalı olarak toplum kökenli pnömoni için kullanıldığı bir faz III çalışmasında tigesiklin levofloksasin kadar etkili bulunmuştur⁽²⁷⁾.

Tigesiklin ciddi sepsis ve septik şokta kullanıldığında daha düşük mortaliteye yol açmıştır⁽²⁶⁾. İdrar yolu infeksiyonlarında ise idrar konsantrasyonunun düşük olması nedeni ile alt ve üst idrar yolu infeksiyonlarında kullanılması önerilmez. Ancak tekrarlayan ürosepsislerde infeksiyonu eradike ettiği gösterilmiştir. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁽⁶⁾.

Antibiyotik dirençli *Acinetobacter* menenjitlerinde farmakodinamik özelliklerinden dolayı tigesiklin kullanımı önerilmez⁽⁷⁾.

Doz

Tetrasiklinlerin dozları Tablo 6'da verilmiştir. Tigesiklin 100 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 50 mg IV verilir. Tedavi süresi genellikle 5-14 gündür. Liyofilize doz şeklinde 50 mg'lık şişelerde bulunur. Bu serum fizyolojik veya % 5 dekstrozu solusyonu ile karıştırılıp 100 ml serum fizyolojik veya ringer laktat solusyonu içinde 30-60 dakikada verilir. Karıştırılmış solusyon oda ısısında 24 saat ve 2-8°C'de 45 saat saklanabilir^(7,8,10).

KAYNAKLAR

1. Agwuh KN, MacGowan A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines, J Antimicrob Chemother 2006;58(2): 256-65.
2. Bhattacharya M, Parakh A, Narang M: Tigecycline, J Postgrad Med 2009;55(1):65-8.
3. Breed J, Teras J, Gardovskis J 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.

Tablo 6. Tetrasiklinlerin dozları.

• Doksisiklin	100 mg IV/PO 12 saatte bir; böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yok.
• Tetrasiklin	250-500 mg PO 6 saatte bir normal böbrek fonksiyonu; 250-500 mg PO 12-24 saatte bir kreatin klirensi 10-50 ml/dakika; Kreatin klirensi <10 ml/dakika olanlarda önerilmez.
• Minosiklin	100 mg PO 12 saatte bir; böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yok.
• Demeklosiklin	150-300 mg PO 12-24 saatte bir; böbrek disfonksiyonunda kullanma
• Tigesiklin	100 mg başlangıç dozu sonra 50 mg IV her 12 saatte bir; böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yok. 30-60 dakika infüzyon şeklinde verilir.

4. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;55:1.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2006, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta (2007).
6. Curcio J: Treatment of recurrent urosepsis with tigecycline: A pharmacological perspective, J Clin Microbiol 2008;46(5):1892-3.
7. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF: Tigecycline: a glycylcycline antimicrobial agent, Clin Ther 2006;28(8):1079-106.
8. Dominguez EA: Single-agent therapy with tigecycline in the treatment of complicated skin and skin structure and complicated intraabdominal infections, Infect Dis Clin Pract 2009;17(3):144-9.
9. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups: The Efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam, Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 5):S341-53.
10. Frampton JE, Curran M: Tigecycline, Drugs 2005;65(18):2623-5.
11. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN: Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia, Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):187-93.
12. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE: Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study, J Clin Pharm Ther 2007;32(5):483-7.
13. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program) Group: In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST program, 2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):215-27.
14. Kuti JL, Dowzicky M, Nicolau DP: A pharmacodynamic simulation to assess tigecycline efficacy for hospital-acquired pneumonia compared with other common intravenous antibiotics, J Chemother 2008;20(1):69-76.
15. MacGowan AP: Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update, J Antimicrob Chemother 2008;62(Suppl 1):S11-6.
16. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y: High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, J Antimicrob Chemother 2007;59(4):772-4.
17. Oliva ME, Rekha A, Yellin A et al: A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections, BMC Infect Dis 2005;5:88.
18. Peterson LR: A review of tigecycline - the first glycylcycline, Int J Antimicrob Agents 2008; 32(Suppl 4):S215-22.
19. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E and Tigecycline 200 Study Group: Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients, Clin Ther 2004;26(5):704-14.
20. Roberts MC: Tetracycline therapy: update, Clin Infect Dis 2003;36(4):462-7.
21. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM et al: Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3 randomized double-blind trial, Int J Infect Dis 2005;9(5):251-61.
22. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE: Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, Pharmacotherapy 2007;27(7):980-7.
23. Schnappinger D, Hillen W: Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms, Arch Microbiol 1996;165(6):359-69.
24. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA: Bacterial resistance to tetracycline: Mechanisms, transfer, and clinical significance, Clin Microbiol Rev 1992;5(4):387-99.
25. Stein GE, Craig WA: Tigecycline: a critical analysis, Clin Infect Dis 2006;43(4):518-24.
26. Swoboda S, Ober M, Hainer C et al: Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: A drug use evaluation in a surgical intensive care unit, J Antimicrob Chemother 2008;61(3):729-33.
27. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O 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.
28. Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ: Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(10):3479-84.
29. Webster G, Del Rosso JQ: Anti-inflammatory activity of tetracyclines, Dermatol Clin 2007;25(2): 133-5.

Genel Oturum 3 sunularından

AŞILAR VE AŞILAMA: 2010

Yöneten: **Nuran SALMAN**

- HIV/VZV aşıları
Volkan KORTEN