

TETRASİKLİNDEN TİGESİKLİNE

Gül Ruhsar YILMAZ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
ANKARA
ruhsar6@yahoo.com

ÖZET

Tetrasiklinler klamidy, mikoplazma, riketsiya ve protozoonlar gibi hücre içi mikroorganizmalara ve Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu bakteriyostatik bir antibiyotik grubudur. 1970'li yıllardan beri artan sayıda identifiye edilen tetrasiklin dirençli mikroorganizmalar nedeniyle tetrasiklin grubunun klinik pratikteki yararı sınırlı hale gelmiştir. Son zamanlarda dirençli mikroorganizmalara etkili ve geniş spektrumlu yeni bir jenerasyon geliştirilmiştir. Bu grupta yer alan tigesiklin klinik pratikte yerini almıştır. Bu yazıda tetrasiklin grubu antibiyotikler gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: direnç, klinik kullanım, tetrasiklin, tigesiklin

SUMMARY

From Tetracycline to Tigecycline

Tetracyclines are broad spectrum antimicrobial agents and they have activity against Chlamydiae, Mycoplasmas, Rickettsiae, Protozoa and gram-negative and gram-positive microorganisms. The benefit in the clinical practice has limited because of increasing resistance since 1970s. Recently a new generation which has broad spectrum and effective against resistant microorganisms has been developed. Tigecycline is in clinical practice from this generation. Tetracyclines have been reviewed in this manuscript.

Keywords: clinical usage, resistance, tetracycline, tigecycline

Tetrasiklinler klamidy, mikoplazma, riketsiya ve protozoonlar gibi hücre içi mikroorganizmalara ve gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu bakteriyostatik bir antibiyotik grubudur. Bu özellikleriyle birlikte düşük maliyet ve çocuklar ve gebe kadınlar dışında yan etkilerinin az olması tetrasiklinlerin yaygın kullanılan bir antibiyotik sınıfı olmasının başlıca nedenleridir. Büyümeyi desteklemede kullanılabileceklerinin keşfedilmesi hayvan yemlerinde tetrasiklin kullanımı ve direnç artışı ile sonuçlanmıştır. 1970'li yıllardan beri artan sayıda identifiye edilen tetrasiklin dirençli mikroorganizmalar nedeniyle klinik pratikteki yararı sınırlı hale gelmiştir. Son zamanlarda dirençli mikroorganizmalara etkili ve geniş spektrumlu yeni bir jenerasyon geliştirilmiştir⁽²²⁾.

İlk tetrasiklinler 1950'lerde antimikrobiyal özellikleri için topraktan elde edilen mikroorganizmaların taranması sırasında keşfedilmiştir.

Benjamin M. Dugar *Streptomyces aureofaciens* isimli bir mikroorganizmanın antimikrobiyal bir madde ürettiğini bulmuş ve bu maddeyi "Aureomycin" olarak isimlendirmiştir. Aureomycin şimdiki klortetrasiklindir. Oksitetrasiklinler 1950'li yıllarda türetilmiş ve tetrasiklin 1953'te klortetrasiklinin katalitik dehalojenizasyonu ile üretilmiştir. Tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklin kısa etki süreli bileşiklerdir, demeklosiklin ve metasiklin orta etki sürelidir. 1960'ların sonunda ikinci jenerasyon uzun etkili bileşikler yani doksisisiklin (1966) ve minosiklin (1967) semisentetik olarak türetilmiştir. Son olarak 1990'ların ilk yılları sırasında ilk bileşiklere direnç artışı problemini alt eden ve glisilsiklinler olarak adlandırılan 3. jenerasyon tetrasiklinler geliştirilmiştir. Glisilsiklinler, minosiklin derivelileridir ve dirençli suşlarda bile antibakteriyel etkiye sahip olan pozisyon 9'da spesifik bir modifikasyonla elde edilmişlerdir. Tigesiklin, minosiklinin uzun etkili 9-t-bütillglisilamido

derivesidir ve klinik pratikte kullanılmaktadır^(4,10).

Tetrasiklinlerden tetrasiklin hidroklorür, doksisisiklin ve tigesiklin klinik olarak en faydalı olanlardır. Tigesiklin "noninferiority" çalışmaları sonucu FDA tarafından komplike deri yumuşak doku ve komplike intraabdominal infeksiyonlarda onaylanmıştır^(4,10). Mart 2009'da tigesiklin toplum kaynaklı bakteriyel pnömoni tedavisinde de onaylanmıştır. İki çok merkezli çalışmada tigesiklin ve levofloksasinle tedavi edilen hastalarda karşılaştırılabilir kür oranları gösterilmiştir^(7,24). Klortetrasiklin topikal kullanım dışında mevcut değildir ve metasiklin piyasadan kaldırılmıştır.

Etki mekanizması

Tetrasiklinler 30S ribozomal alt üniteye bağlanıp bakteriyel protein sentezini inhibe ederler. Ribozoma bağlanma geri dönüşlüdür, bu da antibiyotiğin bakteriyostatik olmasını açıklamaktadır. Bu bağlanma mRNA ribozomal kompleksteki "acceptor" bölgeye aminoasit tRNA'nın bağlanmasını engeller böylece büyüyen peptid zincirine yeni bir aminoasit eklenebilir. Tetrasiklinler büyük olasılıkla magnezyumla ilişkili pozitif yüklü moleküller olan OmpF ve OmpC porin kanalları aracılığıyla pasif difüzyon yoluyla Gram negatif bakteri dış membranından girerler. Bir kez periplazmik boşluğa ulaştıklarında kompleks çözünür ve tetrasiklinler difüzyonla iç membranı geçerler. Benzer olarak lipofilik formlar pH bağımlı bir süreç yoluyla Gram pozitif bakteri stoplazmik boşluğuna girerler.

Tetrasiklinler bakteriyel ribozomal 30S'e yüksek afinite gösterirler. Ökaryotların 80S ribozomal alt ünitesi ile etkileşimleri çok düşüktür bu da ökaryotlarda toksik etki ve birikimin olmamasını açıklamaktadır⁽²⁰⁾. Tetrasiklinler mitokondri alt ünitelerinde 70S'e bağlanarak mitokondrial protein sentezini de inhibe ederler ki bu da tetrasiklinlerin ökaryotik parazitlere etkinliğini açıklamaktadır. Sıtma vakalarında son verilere göre doksisisiklin ve tetrasiklin parsiyel olarak apikoplastta kodlanan 70S ribozomal alt ünitesine bağlanmaktadır.

In-vitro etki spektrumu

Tigesiklin dışında tetrasiklinlerin antibakteriyel spektrumu neredeyse aynıdır fakat farklı mikroorganizmalara karşı aktivitelerinin derecesinde farklılıklar olabilir. Birçok aerob ve fakültatif anaerob mikroorganizma 1 ve 2. kuşak tetrasiklinlerin etki spektrumunda yer almasına rağmen bu bakterilerin çoğu için neden oldukları infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek daha etkin ajanlar mevcuttur. Tigesiklin çoklu dirençli bakteriler de dahil olmak üzere geniş bir etki spektrumuna sahiptir^(12,22). Ancak *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus* türlerine karşı klinik olarak önemli aktivitesi yoktur⁽⁸⁾. Pnömonokok ve *Haemophilus influenza* türleri serumda elde edilen tetrasiklin konsantrasyonu ile inhibe olabilirler bu da sinüzit ve kronik bronşit alevlenmesinde tetrasiklin kullanımını akılcı hale getirmektedir. Pnömonokoklar dahil dirençli mikroorganizmalara karşı tetrasiklin ve doksisisiklinin etkisi azalmıştır ancak tigesiklin bu mikroorganizmalara etkilidir. Gonokok ve meningokoklar çok duyarlıdır ancak penisilin dirençli gonokoklar tetrasikline de dirençli olma eğilimindedir^(2,12,22). Vakaların çoğunda hastane dışında kazanılmış *Escherichia coli* serumdaki ile değilse bile idrarda elde edilen konsantrasyonla inhibe olabilir. Tetrasiklinler bu nedenle akut komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarının ve akut üretral sendromun tedavisinde faydalı ajanlardır. *Burkholderia pseudomallei* genel olarak duyarlıdır ve bu durum *Brucella* türlerindeki yüksek duyarlılık durumuna benzer şekilde terapötik öneme sahiptir⁽¹¹⁾. *Vibrio cholera*, *Vibrio vulnificus* ve diğer vibriolar genellikle duyarlıdır, tetrasiklinler bu grup mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların tedavisinde önemli terapötik ajanlardır. *Campylobacter* türleri genellikle duyarlı olmakla birlikte bazı ülkelerde yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Bu nedenle bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavi seçenekleri arasında yer almazlar. *Shigella*'da gidecek artan oranda direnç gelişmektedir. *Mycobacterium marinum* duyarlıdır ve klinik olarak da yanıt veriyor görünmektedir.

Tetrasiklinler çok sayıda anaerobik mikroorganizmaya etkilidir. Doksisisiklin, *Bacterioides fragilis*'e tetrasiklinden daha etkilidir. Fakat bu mikroorganizmanın neden olduğu infeksiyon-

larda başka gruplar tercih edilir. Tetrasiklinlerin anaerob bakterilere karşı etkisi cerrahi öncesi barsak temizliğinde neomisin-tetrasiklin kombinasyonunun ve doksisisiklinin etkinliğini sağlamaktadır. *Borrelia burgdorferi* dahil birçok patojenik spirokete etkilidir. Bu grup antibiyotikle genellikle inhibe olan diğer mikroorganizmalar riketsiya, klamidy, mikoplazma ve sınırlı ölçüde protozoalar (*Plasmodium* spp. ve *Entamoeba histolytica*) şeklindedir⁽¹⁵⁾. Tigesiklin peptostreptokoklar, *Clostridium*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* türleri ve birçok *Bacterioides* türü dahil olmak üzere Gram pozitif ve Gram negatif anaerob bakterilere in vitro etkilidir.

Tigesiklin in vitro vankomisin dirençli enterokok (VRE), metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve dirençli pnömokoklar dahil eski tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmaları da içeren geniş bir izolat grubuna etkilidir. *Proteus mirabilis*, indol pozitif *Proteus* türleri, *Morganella morganii* ve *Providencia* türleri dirençlidir. *Acinetobacter baumannii*'ye karşı da etkilidir ancak son zamanlarda artan oranlarda direnç bildirilmeye başlamıştır^(3,9,16,17).

Direnç mekanizması

Hem insanların tedavisinde hem de hayvan yemlerinde tetrasiklinlerin yaygın kullanımı son yıllarda dirençli suşların sayısında artışa yol açmıştır. Bu direnç mobil elementler üzerindeki genlerin kazanılması ile ilişkilidir. Otuz üç tane farklı tetrasiklin direnç geni belirlenmiştir. Bazı nadir olgularda direnç ribozomal RNA'da nokta mutasyonlarla veya çoklu antibiyotik direncine neden olan doğal bakteriyel 'efflux' proteinlerinin aktivitesiyle ortaya çıkabilir. Düşük düzeylerde direnç dış membran porinlerinin azalması ya da mutasyonu ile tetrasiklinin hücre içine girişinde azalma sonucu da görülebilir⁽⁶⁾. Tetrasiklin direnç genleri iki mekanizma ile dirence yol açan proteinleri kodlar: 'efflux' pompası veya ribozomal koruma proteinleri. Bazen her iki mekanizma bir arada olabilir. Ek olarak tetrasiklin direnci enzimatik inaktivasyonla da ortaya çıkar bu mekanizma sadece direnç geni tet(X)'in ürünleri için bilinmektedir. Tet(X) sadece *Bacterioides* türlerinde bulunur ve NADPH ve oksijen varlığında tetrasiklinleri modifiye eder. 'Efflux' pompası tetrasiklinleri

hücre dışına çıkaran membran ilişkili proteinlerdir, tetrasiklinin hücre içi konsantrasyonunun azalmasına ve etkisiz hale gelmesine yol açar. Çoğu erken tetrasiklinlere dirençten sorumludur, minosiklin ve doksisisiklin gibi 2. kuşak tetrasiklinlere dirençte rol oynamaz. Ribozomal koruma proteinleri 1. ve 2. kuşak tetrasiklinlerin etkisinden ribozomu koruyan sitoplazmik proteinlerdir bu nedenle de 'efflux' proteinlerinden daha geniş spektrumda dirence neden olurlar. Başlıca Gram pozitif bakterilerde bulunur. Bazı Gram negatif non-enterik bakterilerde ve anaeroblarda da bulunabilirler.

Hastanede edilmiş bakterilerin büyük kısmı bir, bazen iki tetrasiklin direnç geni taşır. Dirençli suşlarda tetrasiklinin terapötik yararlılığını yeniden elde edebilmek için glisilsiklin deriveleri geliştirilmiştir. Glisilsiklinler ve tigesiklin hem 'efflux' pompası hem de ribozomal koruma proteini taşıyan bakterilere karşı etkilidir^(13,18). Glisilsiklinlerin daha önceki tetrasiklinlere göre ribozoma yüksek bağlanma afiniteleri vardır ve bu durum da ribozomal koruma proteini yoluyla oluşan direncin üstesinden gelmeyi sağlamaktadır. 'Efflux' mekanizması glisilsiklinleri tanımıyor olabilir ya da bu yeni formu membran dışına atamıyor olabilir⁽⁶⁾. Bu nedenle tetrasiklinlere etkili direnç mekanizmaları tigesiklini etkilememektedir. Ancak çoklu ilaç 'efflux' pompalarının aşırı ekspresyonu tigesikline azalmış duyarlılıkla sonuçlanabilir. Tigesiklin direnci *A.baumannii*, karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae* ve ESBL pozitif *E.coli*'de gösterilmiştir^(1,16,17).

Farmakoloji

Tetrasiklinler primer olarak ince barsak proksimal kısmından emilirler ve uygulamadan 1-3 saat sonra serum pik konsantrasyonuna ulaşırlar. Uzun etkili doksisisiklin ve minosiklinin aç ya da gıdalarla birlikte biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Tetrasiklinin biyoyararlanımı ise gıdalarla birlikte alındığında % 50'ye dek azalabilir. Kalsiyum, demir ve magnezyum gibi multivitamin katyonlarla birlikte alındığında tüm tetrasiklinlerin emilimi azalır.

Tetrasiklinler yarı ömürlerine göre 3 gruba ayrılırlar. Tigesiklin ve doksisisiklin yarı ömrü en uzun olanlardır⁽²¹⁾. Tetrasiklinin sekiz saatlik

yarı ömrü minör infeksiyonlarda sekiz saatte bir kullanımına olanak vermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar tigesiklin de dahil olmak üzere tetrasiklinlerin 24 saatlik periyottaki antimikrobiyal etkinliğini göstermedeki en iyi parametrenin AUC/MIC oranı olduğunu göstermiştir. Tigesiklinin *K.pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ve *E.coli* için konsantrasyon bağımlı post antibiyotik etkisi de olduğu belirlenmiştir⁽¹⁴⁾.

Tetrasiklinler akciğer, karaciğer, beyin, balgam ve mukozal sıvı da dahil birçok vücut doku ve sıvısında küçük konsantrasyonlarda bulunur. Tetrasiklin beyin omurilik sıvısında serum düzeyinin yaklaşık % 10-26'sı kadardır⁽²⁷⁾. Sinovyal sıvı ve maksiller sinüs mukozasında serum düzeylerine yakın oranlardadır. Tetrasiklinlerin tümü safrada plazmadakinin 5-20 katı oranındadırlar. En lipofilik olan minosiklin bu doksisisiklin izler. Plasentayı geçip fetus kemik ve dişlerinde birikime neden olduğundan gebelikte kullanımları önerilmez. Anne sütüne geçerler, kalsiyumla şelat oluşturduklarından bebek serumunda tespit edilebilir düzeyin altında olurlar. Tetrasiklin glomerüler filtrasyon yoluyla idrarla elimine edilir, minosiklin karaciğerde inaktif metabolitlere dönüştürülür, sadece % 10-13'ü böbrek yoluyla atılır. Doksisisiklin % 70-80 gayta ile atılır, kalanı glomerüler filtrasyon ve idrarla uzaklaştırılır. Tigesiklin % 60 oranında değişmeden safra/feçes yolu ile, kalanı idrarla atılır.

Tigesiklin ve doksisisiklin dışındaki tetrasiklinler renal yetmezlikte kullanılmamalıdır. Tigesiklin ve doksisisiklinin farmakokinetiği, yarı ömürleri ve terapötik düzeyleri renal fonksiyon

değişikliğinden etkilenmez⁽²⁶⁾. Karaciğer hastalığı durumunda hepatik toksisiteye neden olabildiklerinden çok dikkatle kullanılmalıdır. Tigesiklin için ciddi hepatotoksistide doz azaltılması önerilir⁽²³⁾.

Yan etkiler

Tetrasiklinlerin sistemlere göre yan etkileri aşağıdaki gibidir⁽²²⁾:

Hematolojik: Tüm tetrasiklinler eozinofiliye yol açabilir. Lökopeni, vasküler purpura, trombositopeni, hemolitik anemi doksisisiklin ile, trombositopeni, aPTT ve INR'de uzama tigesiklinle görülebilir.

Nörotoksisite: Başdönmesi, kulak çınlaması, görme bozukluğu, psödotümör serebri, başağrısı, hafıza bozuklukları, nöromusküler blokaj ve somnolans görülebilir.

Gastrointestinal: İştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, glossit, özefajit, özefageal ülser, akut pankreatit, enterokolit, dilde renk değişikliği görülebilir.

Süperinfeksiyon: Antibiyotik ilişkili kolit, moniliyazise neden olabilirler.

Böbrek: Azotemi, kreatinin artışı, Fanconi benzeri sendrom tetrasiklinle, interstisyel nefrit minosiklinle, kreatinin artışı tigesiklinle görülebilir.

Karaciğer: Tetrasiklinle hepatit ve yağlı karaciğer, doksisisiklin ve minosiklinle nadiren hepatit, tigesiklinle % 4-6 oranında ALT ve AST'de artış görülür.

İskelet sistemi: Tigesiklin dışındaki tetrasiklinlerle dişlerde gri yeşil renk değişikliği görülür.

Tablo. Tetrasiklinlerin ilk seçenек olarak kullanıldığı klinik endikasyonlar⁽²²⁾.

Anaplasma phagocytophila infeksiyonları	Q humması
İnhalasyon, kutanöz şarbon temas sonrası	Tekrarlayan ateş
HIV'li olgularda bacillary angiomatosis	Riketsiyal infeksiyonlar
Balantidium coli infeksiyonu	Scrub tifüs
Bartonellozis	Trahom
Brusellozis	C.trachomatis ve U.urealyticum'un etken olduğu üretral infeksiyonlar
Kedi tırmığı	Siper ateşi
Klamidyaya bağlı servisit	Vibrio vulnificus infeksiyonu
Kolera	Lenfograduloma venerum
Toplum kaynaklı pnömoni	Mikobakteriyel infeksiyonlar (M.marinum, M.fortuitum, M.chelonae)
Ehrlichia cafeeensis infeksiyonu	Nongonokokal üretrit
Peptik ülser	C.pneumoniae pnömonisi
Granuloma ingüinale	Pelvik inflamatuvar hastalık
Lyme hastalığı	Periodontit
Psittakoz, ornitoz	

Deri: Tigesiklin dışındakilerle fotosensitivite, tigesiklinle enjeksiyon bölgesinde reaksiyon olabilir.

Endokrin: Tigesiklin dışındakiler antianaboliktir.

Hipersensitivite: Nadiren ürtiker, astım alevlenmesi, fasiyal ödem, kontakt dermatit, Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülebilir.

Endikasyonlar

Tetrasiklinlerin ilk seçenek olarak kullanıldığı klinik endikasyonlar Tablo'da gösterilmiştir. Tigesiklinin endikasyonları komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile komplike intraabdominal infeksiyonlar ve toplum kaynaklı bakteriyel pnömoni şeklindedir^(19,25).

KAYNAKLAR

1. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline, *Clin Infect Dis* 2008;46(4):567-70.
<http://dx.doi.org/10.1086/526775>
PMid:18199038
2. Arreaza L, Salcedo C, Alcala B et al. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Spain: trends over the last two decades, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):153-6.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg034>
PMid:12493801
3. Arroyo LA, Mateos I, González V et al. In vitro activities of tigecycline, minocycline and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):1295-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01097-08>
PMid:19075049 PMCID:2650555
4. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S354-67.
<http://dx.doi.org/10.1086/431676>
PMid:16080073
5. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65(2):232-60.
<http://dx.doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
PMid:11381101 PMCID:99026
6. Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines and tetracyclines efflux pump inhibitors, *Drug Resist Updat* 2002;5(3-4):119-25.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1368-7646\(02\)00051-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-7646(02)00051-1)
7. Dartois N, Castaing N, Gandjini H et al. Tigecycline versus levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: European experience, *J Chemother* 2008; 20(Suppl 1):28-35.
PMid:19036672
8. Dean CR, Visalli MA, Projan SJ et al. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(3):972-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.3.972-978.2003>
PMid:12604529 PMCID:149306
9. Dowzicky MJ, Park CH. Update on antimicrobial susceptibility rates among gram-negative and gram-positive organisms in the United States: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2005 to 2007, *Clin Ther* 2008;30(11):2040-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.006>
PMid:19108792
10. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N et al. 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.
<http://dx.doi.org/10.1086/431675>
PMid:16080072
11. Farrell ID, Hinchliffe PM, Robertson L. Susceptibility of *Brucella* spp. to tetracycline and its analogues, *J Clin Pathol* 1976;29(12):1097-1100.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.29.12.1097>
PMid:827554 PMCID:476310
12. Gales AC, Sader HS, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 11,808 bacterial pathogens recently collected from US medical centers, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(4):421-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.10.017>
PMid:18068934
13. Hirata T, Saito A, Nishino K et al. Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline (GAR-936), *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2179-84.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.6.2179-2184.2004>
PMid:15155219 PMCID:415592
14. Nicasio AM, Crandon JL, Nicolau DP.

- Pharmacodynamic profile of tigecycline against phenotypically diverse *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a murine thigh model. Presented at: 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington, DC. (2008).
PMCID:2650581
15. Pang LW, Limsomwong N, Boudreau EF et al. Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria, *Lancet* 1987;1(8543):1161-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92141-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92141-6)
 16. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):2065-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01198-06>
PMid:17420217 PMCID:1891386
 17. Peleg AY, Potoski BA, Rea R et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1):128-31.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl441>
PMid:17082201
 18. Petersen PJ, Weiss WJ, Labthavikul P et al. The post-antibiotic effects and time kill kinetics of the glycylcyclines, GAR-936 (TGB-MINO) and PAM-MINO. In: Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract F-132, (1998).
 19. Ramirez JA, Cooper AC, Wiemken T, Gardiner D, Babinchak T. 308 Study Group. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: tigecycline vs. levofloxacin, *BMC Infect Dis* 2012;12:159. doi: 10.1186/1471-2334-12-159.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-159>
 20. Roberts MC. Tetracycline therapy: update, *Clin Infect Dis* 2003;36(4):462-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/367622>
PMid:12567304
 21. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline, *Clin Pharmacokinet* 1988;15(6):355-66.
<http://dx.doi.org/10.2165/00003088-198815060-00001>
PMid:3072140
 22. Salvatore M, Meyers BR. Tetracyclines and Chloramphenicol, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practices of Infectious Diseases, s.385-401, Seventh Edition. Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
 23. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis, *Clin Infect Dis* 2006;43(4):518-24.
<http://dx.doi.org/10.1086/505494>
PMid:16838243
 24. Tanasenau 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.009>
PMid:18508226
 25. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2011;11(11):834-44.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70177-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70177-3)
 26. Whelton A. Tetracyclines in renal insufficiency: resolution of a therapeutic dilemma, *Bull N Y Acad Med* 1978;54(2):223-36.
PMid:272216 PMCID:1807475
 27. Wood WS, Kipnis GP. The concentrations of tetracycline, chlortetracycline and oxytetracycline in the cerebrospinal fluid after intravenous administration, "Welch H, Marti-Ibanez F (eds). Antibiotics Annual, 1953-1954", 98-101, Medical Encyclopedia, New York (1953).