

## 1986'DAN 2010'A MAKROLİDLER

Yaşar BAYINDIR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA  
yasarb44@hotmail.com

### ÖZET

Makrolid antibiyotiklerin ilk üyesi olan eritromisin, 1950'lerden beri başta penisilin alerjisi olan hastalar olmak üzere, üst solunum yolu enfeksiyonları ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Gastrointestinal yan etkiler, kısa serum yarılanma ömrü ve artan direnç gibi dezavantajları ise, eritromisinin klinik kullanımını kısıtlamıştır. Eritromisinin yapısında yapılan değişikliklerle, daha geniş spektrumlu ve daha iyi tolere edilebilen, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri daha uygun makrolidler elde edilmiştir. Örneğin, 1990'larda klaritromisin ve azitromisin klinik kullanıma girmiştir. Böylece, makrolidler solunum yolu enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, *Helicobacter pylori* ve *Mycobacterium avium* complex gibi farklı etkenlere bağlı enfeksiyonlar olmak üzere daha geniş kullanım alanı bulmuştur.

Semisentetik yeni bir sınıf olan ketolidler, eritromisinden türetilmiştir. Makrolid dirençli *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* gibi Gram pozitif bakterilere etkinlik sağlamışlardır. Ketolidlerin ilk üyesi olan telitromisin, toplum kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, akut sinüzit, A grubu streptokoklara bağlı tonsillofarenjitlerin tedavisi için, 2004 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Ancak, giderek artan ciddi hepatotoksite olgularının bildiriminden dolayı 2007 yılında FDA, telitromisinin bazı endikasyonlarını geri çekerek, hafif ve orta şiddetli toplum kökenli pnömonilerle sınırlandırmıştır. Ketolidlerin bir başka üyesi olan setromisinin faz III çalışmaları devam etmektedir.

Son 25 yılda yeni makrolid preparatlarının klinik kullanıma kazandırılması için çalışmalar devam etmiştir. Ayrıca, birçok klinik çalışma ile makrolidlerin antiinflamatuvar, gastrointestinal motiliteyi artırıcı, ateroskleroza durdurucu veya önleyici etkileri gibi diğer olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak, bu konularda kesin sonuçlar henüz elde edilememiş olup, araştırmalar devam etmektedir.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotikler, ketolidler, makrolidler

### SUMMARY

#### Macrolide Antibiotics from 1986 to 2010

The first member of the macrolide antibiotics, erythromycin, has been used for the treatment of upper respiratory tract, and skin and soft tissue infections, especially in patients who are allergic to penicillin. Several disadvantages of erythromycin, such as gastrointestinal side effects, short serum half life and increasing resistance, have limited the use of it. Advanced macrolide antibiotics that were developed by altering the erythromycin structure, have broader activity, more favorable pharmacokinetics and pharmacodynamics, and better tolerability. For example, clarithromycin and azithromycin were approved for clinical using in 1990s. After their introduction, these macrolides have been used extensively for the treatment of respiratory tract infections, sexually transmitted infections, and infections caused by other pathogens, such as *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium avium* complex.

Ketolides, new semisynthetic class of macrolide, were derived from erythromycin. They also have provided activity on Gram positive bacteria such as *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* that are resistant to macrolides. Telithromycin, the first member of ketolides, had been approved by U.S. Food and Drug Administration (FDA) for treatment of community acquired pneumonia, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis and group A streptococcal tonsillopharyngitis in 2004. However, the FDA withdrew some indications of telithromycin, limiting its approval to the treatment of mild to moderate community acquire pneumonia, because of increasing reports of hepatotoxicity in 2007. Phase III trials have been in progress about cetromycin, the other member of ketolides.

In recent 25 years, studies have been continued for acquiring new macrolides to clinical usage. Most of the clinical trials also demonstrated other favorable effects of macrolides, such as anti-inflammatory effect, increasing gastrointestinal motility, and stopping or preventing atherosclerosis. However, no clear-cut results have yet been obtained about these issues, and studies have been in progress.

**Keywords:** antibiotics, ketolides, macrolides

Filipinler’de topraktan izole edilen bir *Saccharopolyspora erythraea* (orijinal adı *Streptomyces erythreus*) suşundan 1952 yılında elde edilen eritromisin, makrolidlerin ilk üyesidir<sup>(16,19)</sup>. On dört üyeli makrosiklik lakton halkası içermektedir. Bu yapıya bir amino şeker olan dezozamin ve bir nötral şeker olan L-kladinoz adlı iki şeker molekülü yarı yarıya bağlıdır<sup>(16,22)</sup>. Eritromisin, hâlâ bazı enfeksiyonlarda primer tedavide kullanılmakta ve bazen penisilin G ve diğer antibiyotiklere alternatif olmaktadır<sup>(16)</sup>. Ancak, emilim oranlarındaki değişiklik, kısa yarı ömrü, gastrointestinal yan etkiler ve artan direnç sorunu gibi klinik pratikte yaşanan dezavantajlar yeni arayışlara neden olmuştur<sup>(1)</sup>. Antimikrobiyal aktivite, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler, gastrointestinal yan etkiler ile etkinlik gibi özellikleri olumlu yönde geliştirmek amacıyla klaritromisin ve

azitromisin gibi makrolidler ile telitromisin gibi ketolid grubu antibiyotikler elde edilmiştir<sup>(16,20)</sup>.

Adlarını makrosiklik lakton halkasından alan makrolid antibiyotikler, halka sayısına göre sınıflandırılmaktadırlar<sup>(20)</sup>. Eritromisinden başka on dört üyeli diğer makrolidler, roksitromisin, klaritromisin, diritromisin, fluritromisin, on beş üyeli azitromisin, on altı üyelilerden spiramisin, josamisin, midekamisin, rokitamisin, miokamisin sayılabilir. Eritromisinden türetilen ketolidler sınıfının ilk üyesi ise telitromisindir. Diğer ketolid antibiyotik olan setromisinin faz III çalışmaları devam etmektedir<sup>(6,19,20)</sup>. Bu antibiyotiklerden Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)’nden onaylı olanlar; eritromisin, klaritromisin, azitromisin, diritromisin ve telitromisindir<sup>(7,10)</sup>.

Son 25 yılda yeni bazı makrolidlerin farklı firmalar tarafından tekrar FDA başvuruları yapılmış ve onayları alınmıştır. Ayrıca, yeni

**Tablo 1.** Bazı makrolid ve ketolidlerin son yirmi beş yılı.

| Makrolid ve Ketolidler                    | FDA onayı                  | Farmasötik şekil                               | Üretim                            |
|-------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>On dört üyeliler</b>                   |                            |                                                |                                   |
| • Eritromisin                             | Var: 25 Kasım 1988         | 500 mg geç salınlımlı tablet                   | Devam etmiyor                     |
| • Eritromisin                             | Var: 15 Mayıs 1990         | 333 mg geç salınlımlı tablet                   | Devam etmiyor                     |
| • Eritromisin laktobiyonat                | Var: 24 Ekim 1986          | 500-1000 mg IV flakon                          | Üretimde                          |
| • Eritromisin estolat                     | Var: 17 Eylül 1990         | 125-250 mg oral süspansiyon                    | Devam etmiyor                     |
| • Roksitromisin                           | Yok<br>(Üretim yılı: 1987) |                                                |                                   |
| • Klaritromisin                           | Var: 31 Eylül 1991         | 250-500 mg tablet                              | Üretimde                          |
| • Klaritromisin                           | Var: 23 Aralık 1993        | 125-250 mg oral süspansiyon                    | Üretimde                          |
| • Klaritromisin, amoksisilin, lansoprazol | Var: 02 Aralık 1997        | 500 mg kapsül<br>500 mg tablet<br>30 mg kapsül | Üretimde                          |
| • Diritromisin                            | Var: 19 Haziran 1995       | 250 mg geç salınlımlı tablet                   | Devam etmiyor                     |
| • Fluritromisin                           | Yok<br>(Üretim yılı: 1997) | 375 mg tablet                                  | Üretimde                          |
| <b>On beş üyeliler</b>                    |                            |                                                |                                   |
| • Azitromisin                             | Var: 1992                  |                                                |                                   |
| • Azitromisin                             | Var: 14 Kasım 2005         | 250 mg ve 600 mg tablet                        | Üretimde                          |
| • Azitromisin                             | Var: 13 Aralık 2005        | 500 mg enjektabel flakon                       | Üretimde                          |
| • Azitromisin                             | Var: 05 Temmuz 2006        | 100 ve 200 mg oral süspansiyon                 | Üretimde                          |
| • Azitromisin                             | Var: 19 Aralık 2006        | 500 mg ve 2.5 g enjektabel flakon              | Üretimde                          |
| <b>On altı üyeliler</b>                   |                            |                                                |                                   |
| • Spiramisin                              | Yok<br>(Üretim yılı: 1955) | 3 MU tablet                                    | Üretimde                          |
| • Josamisin                               | Yok                        |                                                |                                   |
| • Midekamisin                             | Yok<br>(Üretim yılı: 1971) | 200 mg tablet                                  |                                   |
| • Rokitamisin                             | Yok<br>(Üretim yılı: 1980) |                                                | Üretimde                          |
| • Miokamisin                              | Yok                        |                                                |                                   |
| <b>Ketolidler</b>                         |                            |                                                |                                   |
| • Telitromisin                            | Var: 01 Nisan 2004         | 300 ve 400 mg tablet                           | Üretimde                          |
| • Setromisin (ABT-773)                    | Yok<br>(Üretim yılı: 2002) | 150 ve 300 mg tablet                           | Faz III çalışmaları devam etmekte |

makrolidler üretilmiş, bir kısmı da onay almıştır. Tablo 1’de son 25 yılda makrolid ve ketolidlerin güncel durumu özetlenmiştir<sup>(7)</sup>.

### Farmasötik şekiller

**Eritromisin:** Baz eritromisin, suda çok az çözünmekte, mide asidiyle hızla inaktive olmaktadır ve oral alındığında değişken oranda emilmektedir. Bu nedenle, enterik kaplı tablet ve kapsülleri ile film kaplı tabletler gibi farmasötik preparatları mide asidinden korumak ve emilimi artırmak için üretilmiştir. Stearat tuzlu film kaplı tabletleri, dezozamin üzerinde hidroksi grupları şeklinde etilsüksinat esteri tablet, çiğneme tableti ve sıvı formları, propionil ester lauril sülfat tuzu (estolat) tablet, kapsül ve sıvı formları bulunmaktadır. İntravenöz kullanım için suda çözünen iki preparatı eritromisin gluseptat ve eritromisin laktobiyonat olarak hazırlanmıştır. Eritromisin çok ağırlı olduğu için intramüsküler olarak kullanılmamaktadır. Akne vulgaris tedavisi için % 1.5 ve % 2’lik topikal solüsyon, jel ve krem formları; bakteriyel konjuktivit tedavisi, yenidoğan gonokok ve klamidy konjuktivitlerinin önlenmesi için göz merhemleri bulunmaktadır<sup>(16)</sup>.

**Klaritromisin:** On dört üyeli halka yapısına sahip bir makroliddir. Eritromisinin lakton halkasının C6 hidroksi grubu bir metoksi grubu içerecek şekilde değiştirilmiştir. Bu değişiklik ile mide asidine dayanıklılık ve oral biyoyararlanım artırılmış, gastrointestinal intolerans azaltılmıştır. Klaritromisinin film kaplı tabletleri, yavaş salınlı tablet, intravenöz uygulama için flakon ve granül şeklinde oral süspansiyonları bulunmaktadır<sup>(16,22)</sup>.

**Azitromisin:** On beş halkalı lakton halkasına metil bağlanmış nitrojen eklenmesiyle eritromisinden türetilmiştir. Bu nedenle azalid antibiyotik olarak tanımlanmıştır. Bu değişiklikle aside daha dayanıklı hale getirilmiş, yarılanma ömrü uzatılmış, doku penetrasyonu artırılmış ve Gram negatif bakterilere etkinlik artırılmıştır<sup>(22)</sup>. Azitromisinin, oral kullanım için kapsül, film kaplı tablet ve süspansiyon için toz formları bulunmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 2005 yılında toplum kökenli pnömoni, akut bakteriyel sinüzit tedavisi için tek dozluk 2 g/60 mL’lik formunu onaylamıştır<sup>(4)</sup>. Bu formülas-

yonda azitromisin mikrosferlerle birleştirilmiş, yavaş ve kalıcı salınım sağlanmıştır. Böylece, gastrointestinal yolun daha alt bölümünde büyük bir kısmı salınmakta, daha az yan etki görülmekte ve daha yüksek doz uygulanabilmektedir.

**Ketolidler:** On dört üyeli eritronolid A halkasında iki değişiklik yapılarak geliştirilmiştir. Makrolidlerde 3 pozisyonunda bulunan L-kladinoz yerine bir keton grubu, 6 pozisyonunda hidroksil grubu yerine bir metoksi grubu getirilmiştir<sup>(22)</sup>. Aside dayanıklılık ve makrolidlere dirençli birçok bakteriye karşı antibakteriyel etkide artış kazandırılmıştır. Bu sınıf antibiyotikler, MLS<sub>B</sub> metilaz tip direnci indüklemektedirler<sup>(16)</sup>. Ketolidlerin bir diğer üyesi setromisin 2002 yılında son haline getirilmiştir. Avrupa ve Amerika’da toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde faz III çalışmaları devam etmektedir<sup>(6)</sup>.

### Etki mekanizmaları

Makrolid ve ketolidler çoğunlukla bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Bakteri ribozomunun 50S alt ünitesindeki 23S ribozomal RNA (rRNA)’nın V bölgesine geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. Böylece RNA bağımlı protein sentezini engellerler<sup>(22)</sup>. Ketolidler, ribozoma eritromisinden 10-100 kat daha fazla bağlanmaya eğilimlidir. Ayrıca ketolidler, 23S rRNA’nın II bölgesine bağlanma konusunda daha aktiftir. Böylece, V bağlanma bölgesindeki değişikliğe bağlı olarak gelişen makrolid dirençli suşlara karşı etkinlik devam edebilmektedir<sup>(16,22)</sup>.

### Direnç mekanizmaları

Makrolidlere karşı hücre içine girişte azalma veya ilacın dışarı atılmasında artma, hedef bölgede değişiklik ve antibiyotik inaktivasyonu ile direnç gelişebilmektedir. Enterobakteriler dış membran permeabilitesini azaltırlar. *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. eritromisine karşı intrinsik direnç gösterirler. “Efflux” pompaları ile de makrolidlere direnç gelişmektedir. Örneğin, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus*’da plazmid aracılı *msrA* geni ile kodlanan eritromisin direnci, antibiyotğin dışarı pompalanması ile gelişmektedir (MLS<sub>B</sub> fenotipi). Diğer bir “efflux” sistemi ise, eritromi-

sin ve diğer 14 ile 15 üyeli makrolidler için tanımlanmıştır. Eritromisin dirençli *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, grup C streptokok ve enterokoklarda tanımlanan bu direnç (M fenotipi), *mefA* geni tarafından kodlanmaktadır<sup>(16,19,20)</sup>.

Bakterinin 50S ribozomal alt ünitesinin 23S rRNA'sında adeninin dimetilasyonu ile oluşan değişim ile eritromisin ve birçok makrolid, linkozamidler ve streptogramin B'ye karşı direnç gelişmektedir (MLS<sub>B</sub> fenotipi). Bu direnç, plazmid üzerindeki *erm* genleri veya kromozomlar üzerindeki transpozonlar ile ilişkilidir. Eritromisin ve diğer bazı 14, 15 ve 16 üyeli makrolid antibiyotiklerin fosfodiesterazlarla enzimatik inhibisyonu da tanımlanmıştır<sup>(16,22)</sup>.

### Makrolidlerin diğer etkileri

Makrolidler ya doğrudan antiinflamatuvar etki göstermekte, ya da kronik inflamasyonun olası kaynağı olan patojenleri ortadan kaldırarak dolaylı antiinflamatuvar etki göstermektedirler. Aterosklerozun şiddetini azaltma veya yeniden gelişimini önleme, astım ataklarını azaltma ve Chron hastalığının potansiyel etkeninin eradikasyonu gibi etkileri bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Ancak, bu konularla ilgili kesin sonuçlar elde edilememiştir. Eritromisin ve diğer 14 üyeli makrolidlerin gastrointestinal motiliteyi artırıcı etkileri de bulunmaktadır. Barsaklar ve safra kesesinde motilin reseptör agonisti olarak rol oynamaktadırlar<sup>(16)</sup>.

### Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

Eritromisindeki yapısal değişikliklerle elde edilen yeni makrolidler ve ketolidler sayesinde farmakokinetik özelliklerde iyileştirme elde edilmiştir. Klaritromisin ve azitromisinin aside dayanıklılığı daha fazla ve oral biyoyararlanımı eritromisine göre daha iyidir. Klaritromi-

sinin hızlı salınımlı tabletlerinin tepe plazma konsantrasyonu, yemeklerle birlikte alındığında % 24 artmaktadır, ancak toplam biyoyararlanım değişmemektedir. Geç salınımlı formülasyonun biyoyararlanımı ise, aç karnına alındığında % 30 azalmaktadır. Bu nedenle yemeklerle birlikte alınmalıdır<sup>(5,22)</sup>. Azitromisinin tablet, saşe veya süspansiyon formlarının biyoyararlanımı ise, yemeklerden etkilenmemektedir. Telitromisinin 800 mg'lık dozunun oral emilimi mükemmeldir (% 90). Buna rağmen, dozun % 33'ünün metabolizması sonucu mutlak oral biyoyararlanım % 57 olmaktadır. Telitromisinin biyoyararlanımı, emilim süre ve oranı yemeklerden etkilenmemektedir<sup>(22)</sup>.

Eritromisin, klaritromisin ve azitromisinin 500 mg'lık, telitromisinin 800 mg'lık tek dozlarının farmakokinetiği Tablo 2'de gösterilmiştir<sup>(22)</sup>.

Makrolidler ve ketolidler lipofilik bileşikler olup, vücut sıvı ve dokularına yaygın olarak dağılırlar. Klaritromisinin doku konsantrasyonu serum konsantrasyonundan 2-20 kat, azitromisinin 10-100 kat daha fazladır<sup>(22)</sup>.

Klaritromisin karaciğerde sitokrom p450 3A4 (CYP3A4) enzimleri tarafından aktif olan 14-hidroksi metabolitine dönüşmektedir. Oral dozun % 30-40'ı değişmeden veya metabolit halinde idrarla atılmaktadır<sup>(20,22)</sup>. Geri kalan miktarı ise safrayla atılmaktadır. Azitromisin, değişmeden feçesle atılmaktadır. İdrardaki miktarı çok azdır. Ayrıca azitromisin sitokrom P450 sistemiyle etkileşmemektedir<sup>(22)</sup>. Telitromisin, farklı yollardan elimine olmaktadır. İlacın % 7'si feçesle, % 13'ü idrarla değişmeden atılmakta, geri kalan CYP3A4 ve 1A enzimleri tarafından karaciğerde metabolize olmaktadır<sup>(19,21)</sup>.

### Yan etkileri

Eritromisin yıllardan beri kullanılan en güvenli antibiyotiklerden biridir. Psödomembra-

Tablo 2. Makrolid antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri.

|                         | Eritromisin | Azitromisin | Klaritromisin | 14-hidroksi klaritromisin | Telitromisin |
|-------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------------------|--------------|
| Biyoyararlanım (%)      | 25          | 37          | 55            | 35                        | 57           |
| C <sub>max</sub> (mg/L) | 0.3-0.9     | 0.4         | 2.1-2.4       | 0.6                       | 1.9-2.0      |
| t <sub>max</sub> (saat) | 3-4         | 2           | 2             | 2-3                       | 1.0          |
| t <sub>1/2</sub> (saat) | 2-3         | 40-68       | 3-5           | 4-7                       | 7.16-13      |
| AUC (mg/L x saat)       | 8           | 3.4         | 19            | 5.7                       | 7.9-8.25     |

AUC: Eğri altında kalan alan, C<sub>max</sub>: tepe serum konsantrasyonu, t<sub>max</sub>: tepe serum konsantrasyon süresi, t<sub>1/2</sub>: serum yarılanma ömrü.

nöz kolit ve ventriküler aritmiler hariç yan etkileri hayatı tehdit etmemektedir. İrritan etkileri haricinde diğer yan etkileri de oldukça nadirdir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve gaz gibi irritan yan etkileri olup, çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir. Kolestatik hepatit nadir görülmekle beraber, genellikle estolat formlarında ve erişkinlerde görülmektedir. Klaritromisin ve azitromisinin yan etkileri oldukça nadirdir. En yaygın görülen yan etkiler, ishal, bulantı ve karın ağrısı olup, çoğu kez tedaviyi kesmeyi gerektirmemektedir<sup>(16)</sup>.

Telitromisin gerek onay öncesi çalışmalarında, gerekse klinik kullanımda yan etkiler açısından güven vermesine rağmen, 2006 yılından itibaren ciddi ve hatta ölümcül hepatotoksisite yan etkileri bildirilmiştir<sup>(2,16)</sup>. Yine, miyastenia gravis alevlenmesi ile ilgili bildirimler 2003 yılından itibaren başlamış ve hekimlerde ciddi kaygı yaratmıştır. Bunun üzerine FDA, 2007 yılında telitromisin endikasyonunu hafif ve orta şiddetli toplum kökenli pnömonilere sınırlamıştır. Miyastenia gravis hastalarında, görme bozukluğu ve şuur kaybı durumunda kullanılmamasını önermiştir<sup>(6,16)</sup>.

### İlaç etkileşimleri

Eritromisinin intravenöz preparatları ile B vitamin kompleksi, C vitamini, sefalotin, tetrasiklin, kloramfenikol, kolistin, heparin, metraminol ve difenilhidantoin gibi ilaçların birlikte kullanımı sırasında geçimsizlik bildirilmiştir. Eritromisin ayrıca karaciğerde CYP3A enzimleriyle metabolizması sırasında diğer ilaçlarla etkileşebilmektedir. Enzimlerle inaktif kompleksler oluşturarak diğer ilaçların metabolizmasını engellemektedir. Serum seviyesi yükselen ilaçların toksik etkileri görülmektedir. Örneğin; terfenadin veya astemizolün serum seviyelerindeki artış ciddi ventriküler aritmilere neden olmaktadır. Aynı şekilde midezolan ile birlikte kullanıldığında şuur kaybı görülebilmektedir. Bu olayların tersine işleme durumunda da eritromisinin serum seviyesi artmakta ve aritmik etkileri ortaya çıkmaktadır. Eritromisin, barsak flora bakterileri tarafından digoksinin inaktivasyonunu engelleyerek biyoyararlanımını artırmaktadır<sup>(16,20)</sup>. Yine, ergotamin ve dihidroergotamin, benzodiazepinler, statinler, kinidin

ve disopramid gibi antiaritmikler, teofilin, karbamazepin, varfarin, sildenafil, kolşisin ile siklosporin ve takrolimus gibi immünsüpresif ajanlar da makrolidlerle etkileşmektedir<sup>(22)</sup>.

Klaritromisinin ilaç etkileşim mekanizması da eritromisinde olduğu gibi sitokrom enzimleri aracılığıyla olmakta, ancak klinik yansıması daha az görülmektedir. Azitromisinde ise bu etkileşim minimaldir. Sisaprid, pimoizid, terfenadin ve astemizolün klaritromisinle birlikte kullanımı, bu ilaçların potansiyel kardiyotoksik etkileri ve torsades de pointes olasılığından dolayı kontrendikedir. Azitromisin ile lovastatin, varfarin, siklosporin, disopramid ve teofilin toksisitesi bildirilmiştir<sup>(20,22)</sup>.

Telitromisin ile sisaprid veya pimoizidin kullanımı kontrendikedir. Statinler, rifampin veya ergot alkaloidleriyle telitromisinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Digoksin, midazolam, metoprolol, oral antikoagülanlar veya diğer CYP3A4 enzimleriyle metabolize olan ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır<sup>(16,20,22)</sup>.

### Klinik kullanımları

Eritromisin, penisilinaz üreten *S.aureus* infeksiyonlarının tedavisi amacıyla klinik kullanıma girmiştir. Günümüzde yeni antibiyotiklerin de keşfiyle, beta-laktam antibiyotiklere alerjisi olan hastalarda makrolidler alternatif seçenek haline gelmiştir<sup>(11)</sup>. Ayrıca, eritromisin aktinomiçes ve mikobakterilere etkinliğinin yanında, treponemalara, mikoplazmaya, klamidyaya ve riketsialara da etkilidir. İlaç konsantrasyonu, bakteri türü, üreme fazı, inokülüm miktarına bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal aktivite gösterebilmektedir. Eritromisin pnömokok ve grup A streptokoklara yüksek etkinlik göstermesine rağmen klinik izolatlarda pnömokoklarda özellikle de penisilin dirençli pnömokoklarda direnç giderek yaygınlaşmaktadır<sup>(16)</sup>.

Klaritromisin, Gram pozitif bakterilere karşı daha aktiftir. *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* dahil birçok streptokok türüne ve metisilin duyarlı *S.aureus*'a eritromisinden 2-4 kat daha etkilidir. Azitromisin ise bu bakterilere 2-4 kat daha az etkilidir<sup>(16,21,22)</sup>. Eritromisine dirençli streptokok ve stafilokok türleri klaritromisin ve azitromisine de dirençlidir. Klaritromisinin Gram negatif bakterilere etkinliği eritromisine benzemektedir.

Azitromisin, özellikle *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* olmak üzere Gram negatiflere eritromisin ve klaritromisinden daha etkilidir<sup>(16)</sup>.

*Mycobacterium avium intracellulare* veya *M.avium complex* infeksiyonlarının tedavi veya profilaksisinde de makrolidler önerilmektedir. Ayrıca, *Toxoplasma gondii*, *Rhodococcus equi*, *Mycobacterium leprae* infeksiyonları ve sıtmanın profilaksisinde de kullanımı tartışılmaktadır. Peptik ülser nedeni *Helicobacter pylori* infeksiyonu tedavisinde kombinasyon tedavisinin bir üyesi olmuştur<sup>(11)</sup>. Değişik virülans faktörlerini ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın biyofilm oluşturmaları engellemede makrolidlerin etkinliği de onaylanmıştır<sup>(11,16)</sup>.

Makrolidlerin FDA'nın onayladığı endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır<sup>(8)</sup>:

Eritromisinin duyarlı olduğu infeksiyonlarda kullanım endikasyonları:

- *S.pyogenes* veya *S.pneumoniae*'ye bağlı hafif ve orta şiddette solunum yolu infeksiyonları,
- Listeriyoz,
- *Mycoplasma pneumoniae* pnömonisi,
- Hafif ve orta şiddette deri ve yumuşak doku infeksiyonları (*S.pneumoniae* ve *S.aureus*),
- Boğmaca. *Bordetella pertussis*'in nazofarinksten eliminasyonu,
- Difteri. Tedavi ve *Corynebacterium diphtheriae*'in eradikasyonu,
- Eritrazma (*Corynebacterium minutissimum*),
- *Entamoeba histolytica*'ya bağlı barsak amibi-yazı (sadece oral eritromisin),
- *Neisseria gonorrhoeae*'ye bağlı akut pelvik inflamatuvar hastalık,
- *Chlamydia trachomatis* infeksiyonları. Yenidoğan konjunktiviti, yenidoğan pnömonisi ve gebelikte ürogenital infeksiyonlar. Tetrasiklinler kontrendike ise veya tolere edilemezse *C.trachomatis*'e bağlı komplike olmayan üretral, endoservikal ve rektal infeksiyonlar,
- *Ureaplasma urealyticum*'a bağlı nongonokokkal üretrit,
- Primer sfiliz,
- Lejyonella pnömonisi.

Klaritromisin endikasyonları:

- *S.pyogenes*'e bağlı tonsillofarenjit,
- *H.influenzae*, *M.catarrhalis* veya *S.pneumoniae*'ye bağlı akut bakteriyel sinüzit,
- *H.influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *M.catarrhalis* veya *S.pneumoniae*'ye bağlı kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın akut alevlenmeleri,
- *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae* veya *C.pneumoniae*'ye bağlı toplum kökenli pnömoniler,
- *S.aureus* veya *S.pyogenes*'e bağlı komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonları,
- *M.avium complex* veya *M.intracellulare*'ye bağlı dissemine infeksiyonlar,
- *H.influenzae*, *M.catarrhalis* veya *S.pneumoniae*'ye bağlı akut otitis media.

Azitromisin endikasyonları:

- *H.influenzae*, *M.catarrhalis* veya *S.pneumoniae*'ye bağlı KOAH akut alevlenmesi,
- *S.pneumoniae* veya *H.influenzae*'ye bağlı hafif şiddette toplum kökenli pnömoni,
- *S.pyogenes*'e bağlı tonsillofarenjit,
- Komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonları,
- *C.trachomatis*'e bağlı nongonokokkal üretrit ve servisit,
- Dissemine *M.avium complex* infeksiyonu.

Onaylanan endikasyonların yanında birçok kılavuz makrolidlerin kullanımını sürekli güncellemektedir. Amerika Toraks Cemiyeti (ATS) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA), çoklu ilaç dirençli *S.pneumoniae* için risk faktörü olmayan erişkin hastalardaki toplum kökenli pnömonilerde eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolidleri önermektedir<sup>(12)</sup>. Kronik kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer hastalığı, diyabet, alkolizm, malignite, aspleni, immünsüpresyon, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı veya diğer risk faktörü olan ayaktan tedavi edilecek hastalarda florokinolon tek başına veya beta-laktam ile birlikte makrolid önerilmektedir.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti'nin 2005 yılında yayınlanan deri ve yumuşak

doku infeksiyonlarının tanı ve yönetimi kılavuzunda, impetigo dahil deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında eritromisin alternatif tedavi seçeneği olarak önerilmektedir<sup>(17)</sup>. Ancak, bazı *S.aureus* ve *S.pyogenes* izolatlarının makrolidlere dirençli olabileceğine dikkat çekilmektedir.

Makrolidlerin akut sinüzitlerin tedavisinde kullanımı ise sınırlı kalmaktadır. Amerika Otolaringoloji Akademisi'nin 2007 yılı kılavuzunda makrolidler önerilmemektedir<sup>(14)</sup>.

Amerikan Hastalıklar Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin 2006 yılı Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Tedavisi Kılavuzu'nda şankroid, non-gonokokkal üretrit ve klamidyra infeksiyonlarında azitromisin de önerilmektedir<sup>(3)</sup>. Ciddi infeksiyonlar için eritromisin baz ve eritromisin estolat da değerlendirilmektedir. Ancak, gastrointestinal yan etkilerinden dolayı tedavi süresi tamamlanamadığında iyileşme şansı azalmaktadır.

Eritromisin, azitromisin veya klaritromisin boğmaca için temas sonrası profilaksi ve tedavi amacıyla CDC tarafından önerilmiştir<sup>(18)</sup>.

HIV ile infekte erişkin ve adölesanlarda *M.avium complex* profilaksisinde azitromisin ve klaritromisin tercih edilmektedir. Tedavide ise, içinde klaritromisinin bulunduğu iki veya daha fazla antimikobakteriyal antibiyotik, direci önlemek veya geciktirmek için kullanılmalıdır. AIDS'li hastalarda klaritromisin, azitromisine göre daha fazla kullanılmış ve daha hızlı yanıt alındığı gözlenmiştir. Azitromisin yan etki veya ilaç etkileşimi endişesi bulunduğu kullanılmamalıdır. İkinci ilaç olarak etambutol önerilmektedir. Dissemine *M.avium complex* infeksiyonu öyküsü olan hastalar antiretroviral tedavi ile immünrekonstitüsyon sağlanmadıkça ömür boyu sekonder profilaksi almalıdırlar<sup>(9)</sup>.

Sonuçta makrolidler yıllardır klinik kullanımında olmaları, yan etkileri ve dirençli bakterilerin artışına rağmen hâlâ önemlerini korumaktadır. Birçok yeni çalışmayla spektrumlarına yeni patojenler eklenmekle beraber, antiinflamatuar ve gastrokinetik etkileri gibi farklı etkileri bildirilmeye devam etmektedir<sup>(11,13)</sup>. Telitromisin ise, çok ilaca dirençliler dahil *S.pneumoniae* izolatlarına konsantrasyon bağımlı bakterisidal aktivite göstermektedir. Ayrıca, telitromisinin eritromisin ve azitromisin dirençli *S.pneumoniae*

ve *S.pyogenes* suşlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Aydın K: Makrolidler ve linkozamidler, ANKEM Derg 2007;21(Ek2):57-61.
2. Brinker AD, Wassel RT, Lyndly J et al: Telithromycin-associated hepatotoxicity: Clinical spectrum and causality assessment of 42 cases, Hepatology 2009;49(1):250-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006, MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-11):1-94.
4. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD: Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults, Chest 2005;128(4):2230-7.
5. Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ, Zhang J, Cao G, Olson CA: Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin, Clin Ther 2001;23(4):566-77.
6. Hammerschlag MR, Sharma R: Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections, Expert Opin Investig Drugs 2008;17(3):387-400.
7. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
8. <http://www.emedexpert.com/compare/macrolides.shtml#1>. Comparison of Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin.
9. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH et al: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, MMWR Recomm Rep 2009;58(RR-4):1-207.
10. Kumazawa J, Yagisawa M: The history of antibiotics: the Japanese story, J Infect Chemother 2002;8(2):125-33.
11. Labro MT: Macrolide antibiotics: current and future uses, Expert Opin Pharmacother 2004;5(3):541-50.
12. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia

- in adults, *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27-72.
13. Pechère JC: New perspectives on macrolide antibiotics, *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(Suppl 1):S93-7.
  14. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N et al: Clinical practice guideline: adult sinusitis, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(3 Suppl):S1-31.
  15. Schite GC, Felmingham D: Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003), *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):479-85.
  16. Sivapalasingam S, Steigbigel NH: Macrolides, clindamycin, and ketolides, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. baskı" kitabında s.427-48, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (2010).
  17. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections, *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1373-406.
  18. Tiwari T, Murphy TV, Moran J; National Immunization Program, CDC: Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines, *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-14):1-16.
  19. Usluer G: Ketolidler, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler, 1. baskı" kitabında s.387-96, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).
  20. Yalçın AN: Makrolidler, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler, 1. baskı" kitabında s.377-86, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).
  21. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ et al: Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections, *Drugs* 2001;61(4):443-98.
  22. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR: Macrolides, ketolides, and glycyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline, *Infect Dis Clin North Am* 2009;23(4):997-1026.

*Genel Oturum 2 sunuları*

**1986'DAN 2010'A ANTİBİYOTİKLER 2**

Yöneten: **Latife MAMIKOĞLU**

- 1986'dan 2010'a beta-laktamaz inhibitörleri  
**Uluhan SİLİ, Ali MERT**
- 1986'dan günümüze karbapenemler  
**Lütfiye MÜLAZIMOĞLU**
- Tetrasiklinlerden tigesikline  
**Yeşim TAŞOVA**