

## MAKROLİDLER VE LİNKOZAMİDLER

Kemalettin AYDIN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,  
TRABZON  
kemalettinaydin@yahoo.com

### ÖZET

*Yeni makrolidler, solunum sistem infeksiyonlarının, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının rutin tedavisinde bilinen makrolidlere alternatiftir. Yeni makrolidler ile tedavide daha iyi tolerans, daha az toksisite ve uygun pozoloji söz konusudur. Linkozamidler Bacteroides fragilis ve penisiline dirençli anaeroplara da oldukça etkindir. Beyin omirilik sıvısı dışındaki dokulara dağılımı oldukça iyidir.*

**Anahtar sözcükler:** linkozamidler, makrolidler

### SUMMARY

#### Macrolides and Lincosamides

*The new macrolides are alternatives for the treatment of respiratuar tract, skin and soft tissue infections for common macrolides. The new macrolides are better in tolerability, toxicity and adequate posology. Lincosamides are antibacterial agents reasonably effective also to Bacteroides fragilis and penicilin resistant anaerob microorganisms. The distrubition is very well to the tissue except cerebrospinal fluid.*

**Keywords:** lincosamides, macrolides

### MAKROLİDLER

1952'de *Streptomyces erythreus*'den elde edilen eritromisin ile başlayan makrolid grubu antibiyotikler; günümüzde de düşük yan etkiye sahip olmaları, geniş etkinlik, yüksek doku ve serum düzeyleri ile halen önemini sürdürmektedir. 1952 yılında eritromisinin kullanıma girmesinden sonra, 1980 ile 1990 yılları arasında 2.kuşak eritromisin deriveleri roksitromisin, klaritromisin, azitromisin kullanıma girmiştir. Antimikrobiyal ajanlara gelişen direnç sonucu çeşitli infeksiyonların tedavisinde yeni antimikrobialerin geliştirilme gereksinimi ortaya çıkmıştır. Bu süreç sonunda makrolidlerin yeni bir sınıfını oluşturan semisentetik bir antibiyotik grubu olan ketolidler geliştirilmiştir. Telitromisin bu yeni ailenin ilk üyesidir<sup>(8,11,19)</sup>.

#### Yapı ve etki mekanizmaları

Homojen bir antibiyotik grubu olan makrolidlerin ana yapısı makrosiklik lakton halkası ile buna eklenmiş şekerlerden oluşmaktadır.

İçerdikleri lakton halkası sayısına göre makrolidler sınıflandırıldığında 14 üyeli (eritromisin, roksitromisin, klaritromisin, diritromisin, fluritromisin), 15 üyeli (azitromisin), 16 üyeli (spiramisin, josamisin, midekamisin, rokitamisin, miokamisin) gruplara ayrılmaktadır<sup>(6,11,16)</sup>. Tüm makrolidler bakterilerde RNA bağımlı protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek bakteriyostatik etki ederler. Bu etkinliklerini 70S ribozomun 50S subünitine bağlanarak aynı yere t-RNA molokülünün bağlanmasını ve peptid zincirinin uzamasını önleyerek sağlarlar.

Makrolidler yüksek intrasellüler konsantrasyona erişip intrasellüler patojenlerin tedavisinde yararlı sonuçlar vermektedir<sup>(1,4,14)</sup>. Halen oldukça yararlı bir antibiyotik olmasına rağmen, özellikle gastrointestinal irritasyon, sınırlı etki spektrumu, gastrik asit insitabilitesi, uygunsuz doz, az veya orta absorpsiyon ve doku penetrasyonu ve nispeten kısa yarı ömür gibi dezavantajlarından dolayı eritromisin, yerini azitromisin ve klaritromisin gibi yeni makrolid antibiyotiklere bırakmaktadır<sup>(4,19)</sup>. 14 üyeli bir

makrolid halkasına sahip olan ketolidler bakteriyel ribozomlarda 50S alt birimine bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe ederler, translasyon ve ribozom akümülyasyonunu önlerler. Makrolidlerden farklı olarak 30S alt birim oluşumunu da inhibe etmektedirler. Makrolid-streptogramin-linkozamid B (MLSB) grubu içinde yer alan ketolidler MLSB dirençli ribozomlara diğer makrolidlere göre daha yüksek affinite göstermektedir. Bu yüksek affinite makrolide dirençli suşlara karşı telitromisin'in daha güçlü ve genişlemiş etkisini ortaya koymaktadır<sup>(14,18,23,24)</sup>.

### Etki spektrumları

*Enterobacteriaceae* grubu ile *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili olmayan makrolid grubu antibiyotikler birçok Gram pozitif mikroorganizmaya ve bazı Gram negatiflere etkili olmaktadır. Makrolidlerin etkili oldukları mikroorganizmalar gözden geçirildiğinde penisiline duyarlı *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium avium* ve bazı *Rickettsia* suşları dikkat çekmektedir. Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının çoğu eritromisine duyarlı bulunmakla birlikte, tedavi sırasında direnç gelişme riski yüksektir<sup>(3-5)</sup>.

Gram pozitif bakterilere eritromisin'in etkinliğinin en az iki katı oranında klaritromisin ve azitromisin etkinliği söz konusudur. Klaritromisin ek olarak *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium leprae*, *Toxoplasma gondii* ve *Babesia microti* üzerine etkilidir. *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *B.pertussis*, *N.gonorrhoeae*, *Campylobacter*, *Brucella melitensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Yersinia enterocolitica*, *Plasmodium* türleri azitromisin'in daha fazla etkili olduğu mikroorganizmalardır. Telitromisin özellikle toplumdan kazanılmış alt solunum yolu infeksiyon etkenlerine etkili bir antimikrobiyal ajandır. Etki spektrumu içinde penisilin ve eritromisine dirençli *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*,

*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *Enterococcus* türleri ve bazı anaerob bakteriler yer almaktadır. Makrolidlere ve linkozamidlere dirençli stafilokoklara etkili değildirler<sup>(7,11,19)</sup>.

### Direnç mekanizmaları

Makrolid antibiyotiklerin direnç mekanizmaları benzerdir. *Enterobacteriaceae*'de antibiyotik'in hücre duvarından geçişi yetersizdir. Ayrıca *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri de eritromisine intrinsik direnç göstermektedir. Bunların dışında makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde değişik mekanizmaların rolü vardır. Bakteri hücre duvar permeabitesi azalması, efluks pompa sistemi, 50S ribozom subünitindeki mutasyon ve/veya 50S ribozomal subünitindeki 23S ribozomal RNA'nın adenin metilasyonu ile tüm makrolidlere direnç gelişebilmektedir. Mikroorganizmaların makrolidlerle (M) birlikte, linkozamidlere (L) ve streptograminlere (SB) de dirençli hale gelmesinden dolayı bu direnç biçimi, MLSB direnci olarak adlandırılır. Ayrıca esteraz veya fosfotransferaz gibi inaktivasyon enzimleri de dirençte rol oynamaktadır<sup>(4,11,19,25)</sup>.

### Farmakolojik özellikleri

Makrolidlerin doku konsantrasyonları plazmadan daha yüksektir ve doku seviyeleri uzun süre yüksek devam etmektedir. Yeni makrolidlerin, eritromisinle karşılaştırıldığında, hücre ve doku konsantrasyonları başarılı şekilde artmış olup absorpsiyonu daha iyi ve yarılanma ömrü daha uzundur. Azitromisin'in doku içine girişi yavaştır ve serum pik seviyesine 48 saatte ulaşır. Dokuda hızla dağılır ve salınımı yavaştır. Bu yüzden yarılanma ömrü oldukça uzundur (60 saatten daha uzun). Azitromisin makrofaj ve fagositlerde yüksek konsantrasyona ulaşır ve inflamasyon alanına polimorf nüveli lökositler tarafından taşındıkları tahmin edilmektedir<sup>(4,11,19)</sup>.

Azitromisin'in prostat, serviks, fallop tüpü, overler, uterus, mide, akciğer, tükrük, sinüsler ve tonsillerdeki seviyelerinin serum seviyelerinden 15-20 kat yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Bu sayede duyarlı mikroorganizmalara karşı, serum MİK değerleri düşük olmasına rağmen,

men doku konsantrasyonu yüksek olduğundan etkinlik devam etmektedir. Böylece azitromisin nispeten kısa tedavi sürelerinde uygulanılabilir; Örneğin: streptokok farenjiti için 5 gün, klamidya üretriti için tek doz gibi.

Klaritromisinin doku konsantrasyonu ve absorpsiyonu, eritromisinden daha iyi olmasına rağmen, azitromisinden daha düşüktür. Klaritromisin en iyi absorbe olan makrolid olup asit stabildir ve yiyeceklerden bağımsız olarak iyi absorbe edilir. Yiyecekler azitromisinin biyoyararlanımını azalttığından aç karnına alınmalıdır. Azitromisin dozunun % 6'sı idrarla atılır. İlacın çoğu barsak veya safra ve karaciğerde demetilasyonla metabolize edilerek elimine edilir. Klaritromisin, karaciğerde N-metilasyon ve hidrok-silasyon ile metabolize edilir. 14 hidroksi metaboliti aktiftir. Özellikle *H.influenzae'*ye karşı ana yapıdan daha aktif olabilir. Klaritromisinin metabolitleri böbrekle atılır<sup>(4,11,15,19)</sup>.

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde azitromisin dozu değişikliğine gerek yoktur. Yiyecekler azitromisinin biyoyararlanımını azalttığından yemekten iki saat sonra veya bir saat önce alınmalıdır. Uygulanan doz, ilk gün 500 mg ve ondan sonra 4 gün 250 mg şeklindedir. Nongonokokal üretritte 1 g tek doz olarak verilebilir. Klaritromisin genellikle 7-14 gün, günde 2 kez 250-500 mg verilir. Eğer kreatinin klerens 30 ml/U'den daha azsa renal disfonksiyon için klaritromisin dozu azaltılır. Böbrek fonksiyonları normale, orta-ciddi derecede karaciğer yetmezliğinde doz değişikliğine gerek yoktur. Ciddi karaciğer disfonksiyonunda klaritromisin kullanılmaz<sup>(11,15,19)</sup>.

### Güvenilirlik

Makrolidler, nispeten toksisitesi az olan antimikrobiyal ajanlardır. En yaygın yan etki mide bulantısı ile gastrointestinal irritasyon, diyare ve karın ağrısıdır. Hepatotoksisite sık görülmez. Daha yeni makrolidlerin toksisitesi eritromisininkine benzer ama daha iyi tolere edilirler. Klaritromisin kullanımına bağlı olarak, ara sıra baş ağrısı, kötü koku, karın ağrısı, diyare ve mide bulantısı görülür. Gastrointestinal toksisitesi eritromisinden daha az sıklıktadır. Kolestatik hepatit rapor edilmektedir. Nadiren eozinofili olabilmektedir.

Reversibl olarak doz bağımlı işitme kaybı eritromisinde görülürken klaritromisinde bildirilmemiştir<sup>(2,4)</sup>.

Azitromisinde de benzer gastrointestinal toksisite vardır ve arasıra baş ağrısı, baş dönmesi görülebilirken karaciğer enzim yüksekliğinin yaygın olmadığı bildirilmektedir. Eritromisin kullanımına bağlı gelişen reversibl doza bağımlı işitme kaybı azitromisin ile bildirilmemiştir<sup>(9,19)</sup>.

Eritromisin ile bildirilen fakat halen yeni makrolidler ile bildirilmeyen durumlar olan ileus, ülseratif özeftajit, pankreatit, nefrit, hepatik yetmezlik, hemolitik anemi, miyastenia gravisin akut eksestasyonu, psikiyatrik bozukluklar, hipertrofik pilor stenozu, hipotermi, erkek infertilitesi, tinnitus, *Pseudomonas* koliti hatırdatutulmalıdır<sup>(2,19,21)</sup>.

Makrolidlerle olan ilaç etkileşimleri son derece önemlidir. Eritromisin karaciğerde diğer ilaçların detoksifiye edildiği sitokrom p450 enzim fonksiyonlarını bozarak bu ilaçların metabolizmasını yavaşlatır. Teofilin ile birlikte kullanım durumunda teofilinin kan düzeyi yükselterek toksik etkiler ortaya çıkabilir. Benzer şekilde warfarinin antikoagülan etkisini artırmaktadır. Eritromisin bradikardi ve ventriküler aritmiye neden olabilir. QT intervalini uzatır. Eritromisin yavaş infüze edilmeli ve intravenöz verildiğinde QT intervalleri monitörize edilmelidir. Eritromisin ve klaritromisine karşın diritromisin sitokrom p450 sistemini etkilememektedir. Bu nedenle diğer ajanlarla olan etkileşimler olmamaktadır. Azitromisinin ise sitokrom p450 sistemiyle kompleks oluşturmaya karşın warfarin ve teofilinle bir etkileşimi gözlenmemiştir. Klaritromisin gebelikte C, azitromisin ise B kategorisindedir<sup>(2,4,21)</sup>.

### Klinik uygulama

Eritromisin birçok infeksiyonlarda (*M.pneumoniae* pnömonisi, *Legionella* pnömonisi, difteri, boğmaca, *C.trachomatis* infeksiyonları, diğer klamidyal infeksiyonlar, eritrazma, basiller anjioomatosis) ilk seçenek olduğu gibi penisilin G'ye alternatif ilaç olarak da kullanılmaktadır<sup>(11,19)</sup>.

Azitromisin *H.influenzae* ve *S.pneumoniae'* nin etken olduğu pnömonilerde, *M.catarrhalis'* in

neden olduğu KOAH'ın akut alevlenmelerinde, streptokokal farenjitte, *S.pyogenes* ve *S.agalactiae*'nin neden olduğu deri infeksiyonları ve klamidyal üretrit ve servisitte kullanılır. Azitromisin ayrıca, klamidyanın (*C.trochamatis* ve *C.pneumoniae*) neden olduğu respiratuar infeksiyonlarda, *Mycoplasma* ve *H.pylori*'nin neden olduğu infeksiyonlarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Cinsel yolla bulaşan *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureoplasma*, *G.vaginalis* ve gastrointestinal sistemde *Shigella*, *Salmonella* ve *Campylobacter* türlerinin neden olduğu infeksiyonlarda da etkindir. Ayrıca azitromisin, *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Cryptosporidium*, *Toxoplasma*, basiller anjiomatosisine neden olan visseral ve kutanöz lezyonlar gibi, daha az görülen infeksiyonlara karşı ümit verici klinik etkinlik göstermiştir<sup>(13,16,19,20,22)</sup>.

Klaritromisin, streptokokal farenjit, *S.pneumoniae*, *S.viridans*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *M.cattarrhalis*'in neden olduğu infeksiyonlarda (maksiller sinüzit, KOAH'ın akut alevlenmesi gibi), duyarlı stafilokokların veya *S.pyogenes*'in neden olduğu deri infeksiyonlarında kullanımı söz konusudur. Ayrıca; toplum kökenli pnömonide, *Legionella* pnömonisinde, *Toxoplasma* ve *H.pylori* infeksiyonlarında da kullanılmaktadır. *M.leprae*'ye karşı bakterisidal etkili olduğu laboratuvar ve klinik olarak gösterilmiştir. AIDS'li hastalarda *M.avium*'un neden olduğu infeksiyonlarda klaritromisin kullanımının tedavi ve profilakside oldukça etkin olduğu gösterilmiştir<sup>(10,17,19)</sup>.

Makrolid grubu antibiyotiklerin ilk üyesi olan eritromisinin günlük dozu erişkinlerde 1-2 g, çocuklarda 20-50 mg/kg olup, doz aralığı 6 saattir ve ortalama on gün kullanılmalıdır. Klaritromisin erişkinlerde 0.5-1 g, çocuklarda 15 mg/kg dozunda günde tek ya da iki doz halinde 7-14 gün kullanılmalıdır. Azitromisin günlük erişkin dozu ilk gün 500 mg, idame 250 mg, çocuklarda 5-10 mg/kg olup, tek doz halinde ortalama beş gün önerilmektedir<sup>(11,19)</sup>.

## LİNKOZAMİDLER

İlk olarak 40 yıl kadar önce kullanıma gi-

ren linkozamidlerin ilk iki üyesi linkomisin ve klindamisindir. Gram pozitif mikroorganizmalar ve anaerop mikroorganizmalara etkin olan bu ilaçlar bazı mikoplazma ve protozoonlara karşı da etkilidirler. Linkozamidler antibakteriyel spektrum ve etki mekanizması açısından eritromisin ile benzerlik gösterirler. Linkomisin kimyasal yapı olarak prolin amino asidi ile kürtürlü amino oktoz molekülünün oluşturduğu bir amin olup, bu yapıda hidroksil grubu yerine klor atomu yerleştirilmesi ile klindamisin elde edilmiştir. Bakterilerin 50S ribozomal alt birimlerine bağlanarak bakteriyostatik etki gösteren antibiyotiklerdendir. Etki spektrumları içinde *S.pneumoniae*, *S.viridans*, *S.pyogenes*, *S.aureus*, *B.fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus*, *C.perfringes* vardır. Klindamisin antibakteriyal aktivitesi linkomisinden daha iyidir. Stafilokok, pnömokok, *S.pyogenes* ve viridans streptokoklara etkinliği eritromisinden iyidir. Klindamisin *B.fragilis*'e en etkin antibiyotiklerden biridir<sup>(3,11,19)</sup>.

Linkozamid antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde değişik mekanizmaların rolü vardır. Bu mekanizmalar; bakteri hücre duvar permeabitesi azalması, efluks pompa sistemi, 50S ribozom subünitindeki mutasyon ve 50S ribozomal subünitindeki 23S ribozomal RNA'nın adenin metilasyonudur. Mikroorganizmaların makrolidlerle (M) birlikte, linkozamidlere (L) ve streptograminlere (SB) de dirençli hale gelmesinden dolayı bu direnç biçimi, MLSB direnci olarak adlandırılır. Bazı *S.aureus* ve *B.fragilis* suşlarındaki klindamisin direnci bu mekanizma ile gelişmektedir. Bazı stafilokokların inaktive edici enzimleriyle linkozamidlerin adelinasyonu yüksek düzeyde linkomisin direncine neden olmaktadır. *Enterobacteriaceae*'de antibiyotiğin hücre duvarından geçişi yetersizdir. Ayrıca *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri de linkozamidlere intrinsik direnç göstermektedir<sup>(11,19)</sup>.

Linkozamidler dokulara ve vücut sıvılarına iyi dağılırlar. Menenjit varlığında bile beyin omurilik sıvısına geçişlerinin yetersizliği bir sorundur. Klindamisin polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar içinde yüksek konsantrasyona ulaşır. Klindamisin idrar ve safra ile atılır. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan-



larda doz ayarlamasına gereksinim yokken, ağır böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır<sup>(15,19)</sup>.

Klinik kullanımda linkozamidler ilk seçenek olarak anaerop infeksiyonlarda tercih edilmektedir. Menenjit dışındaki tüm *B.fragilis* ve penisiline dirençli anaerop infeksiyonlarda klindamisin tercih edilebilir. İntraabdominal ve vajinal polimikrobiyal infeksiyonlarda kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Yumuşak doku infeksiyonlarında alternatif ajanlardır. Yine klindamisin kombinasyon tedavileri ile toksoplazma, *Pneumocystis carinii*, babesiosis ve *Plasmodium falciparum* infeksiyonlarında kullanılabilir<sup>(12,22)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Allen N: Effects of macrolide antibiotics on ribosome function, "Schonfeld W, Kirst HA (eds): Macrolide Antibiotics," kitabında s.261-80, Birkhauser Verlag, Boston (2002).
2. Amsden GW: Macrolides versus azalides: a drug interaction update, *Ann Pharmacother* 1995;29(9):906-17.
3. Aracil B, Minambres M, Oteo J, De La Rosa M, Gomez-Garcez JL, Alos AJ: Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(11):745-8.
4. Calia FM, Oldach DW: Macrolide (and azalide) antibiotics: Azithromycin, clarithromycin, and dirithromycin, "Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases, 2. baskı" kitabında s.242-59, WB Saunders Company, Philadelphia (1998).
5. Credito KL, Lin G, Pankuch GA, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC: Susceptibilities of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* to ABT-773 compared to their susceptibilities to 11 other agents, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(1):67-72.
6. Douthwaite S: Structure-activity relationships of ketolides vs macrolides, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 3):11-7.
7. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kasiki JC, Camm AJ: Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction, *Circulation* 1997;96(2):404-7.
8. Haight T, Finland M: The antibacterial action of erythromycin, *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;81(1):175-83.
9. Hopkins S: Clinical toleration and safety of azithromycin, *Am J Med* 1991;91(3A):S40-5.
10. Ji B, Jamet P, Perani EG, Bobin P, Grosset JH: Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy, *J Infect Dis* 1993;168(1):188-90.
11. Kayaalp O: Makrolid ve linkozamid antibiotikler, "Tıbbi Farmakoloji, cilt 1, 5. baskı" kitabında s.240-7, Feryal Matbaacılık, Ankara (1989).
12. Kremsner PG, Radloff P, Metzger W et al: Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of severe malaria in children, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(7):1603-5.
13. Ohrt C, Willingmyre GD, Lee P, Knirsch C, Milhous W: Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2518-24.
14. Osono T, Umezawa H: Pharmacokinetics of macrolides, lincosamides and streptogramins, *J Antimicrob Chemother* 1985;16(Suppl A):151-66.
15. Panzer JD, Brown DC, Epstein WL, Lipson RL, Mahaffey HW, Atkinson WH: Clindamycin levels in various body tissues and fluids, *J Clin Pharmacol New Drugs* 1972;12(7):259-62.
16. Pechere JC: New perspectives on macrolide antibiotics, *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(Suppl 1):93-7.
17. Pierce M, Crampton S, Henry D et al: A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome, *N Engl J Med* 1996;335(6):384-91.
18. Shain CS, Amsden GW: Telitromycin: The first of ketolides, *Ann Pharmacother* 2002;36(3):452-64.
19. Sivapalasingam S, Steigbigel NH: Macrolides, clindamycin, and ketolides, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 6.baskı" kitabında s.396-417, Elsevier Inc, New York (2005).
20. Tabbara KF, Abu-el-Asrar A, al-Omar O, Choudhury AH, al-Faisal Z: Single-dose azithromycin in the treatment of trachoma: a randomized, controlled study, *Ophthalmology* 1996;103(5):842-6.
21. Whitman MS, Tunkel AR: Azithromycin and clarithromycin overview and comparison with erythromycin, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(6):357-68.
22. Witmer M, Rowin KS, Tanowitz HB et al: Successful chemotherapy of transfusion babesiosis, *Ann Intern Med* 1982;96(5):601-4.
23. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ et al: Review of macrolides and ketolides: Focus on respiratory tract infections, *Drugs* 2001;61(4):443-98.
24. Zhanel GG, Walters M, Noreddin A et al: The ketolides: A critical review, *Drugs* 2002;62(12):1771-804.
25. Zhong P, Shortridge VD: The role of efflux in macrolide resistance, *Drug Resist Updates* 2000;3(6):325-9.