

MAKROLİDLER: ESKİ VE YENİ ÜYELER

Halûk ERAKSOY

Macrolides: Old and new members.

Makrolidler, genellikle *Streptomyces* türlerince üretilen benzer yapıdaki antibiyotiklerin oluşturduğu homojen bir gruptur. Ayrıca *Micromonospora rosaria*'nın ürettiği rosaramisin (rosamisin ya da juvenimisin A3) ve *M. griseorubida*'nın ürettiği misinamisin gibi makrolidler de vardır. Makrolid antibiyotikler, asetat, propiyonat ve bazen de bütirat ünitelerinin kondansasyonu ile, ekonomik bir yol olmamakla birlikte, sentetik olarak da elde edilebilir (83).

ETKİ MEKANİZMASI

Makrolidler, bakteri ribozomunun 50S alt-biriminde bulunan protein L 15 ve 16 bölgesine bağlanır. En geçerli hipoteze göre makrolidin varlığı, tRNA peptidinin ribozomdan ayrılmasını stimüle etmektedir. Böylece bakteriyel protein sentezi inhibisyona uğramaktadır. Makrolidler mikroorganizmanın türüne, üreme dönemine ve yoğunluğuna bağlı olarak bakteriyostatik veya bakteisid etkili olabilir (72).

STRÜKTÜREL ÖZELLİKLER

Klinik uygulamada bulunan makrolidlerin yapısında, aglikon adı verilen 14, 15 ya da 16 üyeli makrosiklik bir lakton halkası ve buna glikozid bağlarıyla bağlanmış şekerler vardır. Bazen makrolid terimi, daha büyük bir lakton halkası olan başka antibiyotikler için de kullanılmaktadır. Bu nedenle amfoterisin B gibi poliyen antibiyotikler veya avermektin gibi polisiklik antibiyotikler ya da pristinamisin ailesinin üyeleri de makrolid olarak anılabilmektedir.

14 üyeli makrolidlerin prototipi olarak kabul edilen, *Streptomyces erythreus*'un oluşturduğu eritromisin 1952'de; 16 üyeli ilk önemli makrolid, *S. ambofaciens*'in oluşturduğu spiramisin ise 1953'te bulunmuştur. Bunları 1955'te bulunan ve *S. antibioticus*'un oluşturduğu 14 üyeli oleandomisin izlemiştir. Makrolid ailesine, daha sonra çoğu Japonya'da bulunan yeni üyeler eklenmiştir.

14 ve 15 üyeli makrolidlerle aglikona C3 ve C5 pozisyonunda sırasıyla bir nötral şeker ve bir amino şeker bağlanmıştır. 16 üyeli makrolidlerde ise dimetil amino şekerin, yine direkt olarak C5 pozisyonunda bağlanmasına karşılık, nötral şekerin bağlanma yeri, lakton halkası değil dimetil amino şekerin 4 ucudur. Nötral şeker içermeyen rosaramisin bir istisnadır. Spiramisin ise makrolid halkasının 5 pozisyonundaki iki şekerine ek olarak 9 pozisyonunda bir amino şeker olan forozamin bulunması ile diğer 16 üyeli makrolidlerden ayrılır.

Bugüne dek yapıları belirlenen mikrobiyolojik kökenli "gerçek" makrolidlerin sayısı 100'ün üzerindedir. Bunları üreten mikroorganizmalar, yalnız lakton halkasının bazı substituentleri veya buna bağlanan şekerlerinin farklı olması dışında birçok benzer antibiyotik sentez etmektedir. Bu nedenle örneğin eritromisinin bileşenleri arasında büyük oranda oluşturulan eritromisin A'nın yanı sıra eritromisin B, C ve D de bulunur. Spiramisinin ise, en önemli si ilki olmak üzere spiramisin I, II (3-asetilspiramisin I) ve III (3-propiyonilspiramisin I) olarak gösterilen üç ayrı formu oluşturulur (32).

16 üyeli bir makrolid olan lökomisin ise benzer 10 üründen oluşan kompleks bir karışımdır. Bunlardan biri olan josamisin (lökomisin A3), bir *S. narbonensis* var. *josamyceticus* susunca izole olarak da oluşturulur (93).

ERİTROMİSİNLE İLGİLİ SORUNLAR

Aside dayanıksızlık: Eritromisin asidik ortamda, önemli bir antimikrobik aktivitesi olmayan anhidro-hemiketal ve sonra spiroketal oluşmasıyla parçalanır. Bu yüzden eritromisinin mide pasajı sırasında, bir yandan önemli ölçüde asitle katalize olan bir degradasyon ve böylece antibiyotik aktivite kaybı olur; öte yandan da oluşan anhidro-hemiketale bağlı gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkar (55). Buna karşılık 16 üyeli bir makrolid olan spiramisin, aside dayanıklı olması ile eritromisine karşı önemli bir üstünlük sağlar (32).

Eritromisini midede dekompozisyona uğramaktan korumak ve böylece serum düzeylerinin artmasını sağlamak için de, eritromisin bazının (a) aside dayanıklı enterik kaplamaları; (b) suda son derece insolüblü stearat tuzu; (c) 2' pozisyonunda etilsüksinil grubu içeren esteri (eritromisin etilsüksinat); (d) aynı pozisyonda propiyonil grubu içeren hemisentez türevinin (propiyonileritromisin) lauril sülfat tuzu (eritromisin estolat) hazırlanmıştır. Bu yaklaşımlardan sonuncusunun yeni bir örneği eritromisin asistrattır (2'-0-asetil-eritromisin stearat) (98). Farklı bir yaklaşım ile de antibiyotik ve mukolitik aktiviteleri tek bir ajanda birleştiren propiyonileritromisinin merkaptosüksinat (19) ve N-asetilsisteinat (21) tuzları hazırlanmıştır. Eritromisinin laktobiyonat tuzu halinde hazırlanan injektabl formülasyonunun yan etkileri de beklenmedik ölçüde yüksektir (90). Parenteral makrolid indikasyonu olan durumlar için daha güvenli olabilecek yeni bir seçenek ise spiramisin adipattır (70).

Acılık: Makrolidlerin ileri derecede acı olmaları, bileşikteki çeşitli hidroksil gruplarından ileri gelir. Oleandomisinin 11, 2' ve 4" pozisyonlarında asilasyonu ile asetil grupları taşıyan bir hemisentez türevi olan troleandomisin (triasetiloleandomisin) elde edilmiş ve acılık bir ölçüde de olsa giderilebilmiştir. Ayrıca bazı 16 üyeli makrolidlerin tadı eritromisinden daha az acıdır (32).

İstenmeyen etkiler: Eritromisinin, popülaritesini yaklaşık 40 yıldır korumasının önemli bir nedeni, güvenlik kaydının son derece yetkin olmasıdır. Bununla birlikte gastrointestinal intolerans, eritromisin ile ilgili olarak kabul ve itiraf etmemiz gereken bir sorun olmuştur. En sık bulantı, karın ağrısı, diyare ve daha az da kusma gibi yan etkiler görülür. İstenmeyen etkilerin gençlerde yaşlılardan daha sık görülmesi, düz kaslarda ilaca karşı yaşla ilgili bir duyarlılığı düşündürmektedir (5). Buna karşılık, 16 üyeli makrolidlerin bazıları, gastrointestinal motiliteyi artırmayarak ek bir üstünlük daha taşırlar (86).

Özellikle eritromisin ve troleandomisin ile daha sık görülen başka bir sorun ise, reversibl kolestatik hepatittir. Eritromisine bağlanan hepatitin % 80-90'ından estolat tuzu sorumludur. Bu hepatotoksitenin mekanizması belli değildir; ancak hem toksisite hem de alerjik mekanizmalarla ilgili kanıtlar vardır (5). Eritromisin etilsüksinat, eritromisin propiyonat, eritromisin stearat ve intravenöz eritromisin laktobiyonat ile tedavi edilen hastalarda da hepatit görülebilir (41). Eritromisinin kraniyal sinir toksisitesine bağlı geçici işitme kaybı ise nadirdir ve özellikle yaşlı kadınlarda önceden var olan böbrek veya karaciğer hastalığı ile ilgili olabilir (13).

Öte yandan makrolidler, başka drogların karaciğer metabolizmasını bozabilirler. Makrolidler ilgilendiren birçok drog etkileşimi üzerinde durulmuştur. Drog detoksifikasyon yeri olan P-450 karaciğer sitokromu fonksiyonunun makrolidlerce engellenmesi, diğer drogların metabolizmasını yavaşlatarak ilaç etkileşimlerine yol açabilir. İlaç etkileşimi riski, eritromisin ile daha çoktur. Sabıka kaydı en kötü olan da eritromisine hiçbir üstünlüğü olmayan troleandomisindir (24). 16 üyeli makrolidler ise sitokrom P-450'ye bağlanmazlar. Bu yüzden böyle bir risk, örneğin spiramisin ile çok azdır (25).

Gerek eritromisin gerekse troleandomisin, ergotamine duyarlılığı artırır; karbamazepinin aşırı dozajına ilişkin bulgulara neden olur ve teofilin toksisitesini artırır (5). Spiramisin gibi 16 üyeli makrolidler ise, karaciğerde demetilasyona uğramadıkları için teofilinin farmakokinetiği ile etkileşmemektedir (22). Ayrıca eritromisin, varfarin klirensini yavaşlatarak varfarine bağlı hipoprotrombinemiği artırabilmektedir. Eritromisin, digoksin metabolitleri oluşturan

barsak mikroflorasını değiştirerek veya mide boşalmasını hızlandırarak digoksinin biyoyararlanımını artırabilir (5). Eritromisin siklosporin toksisitesine neden olabileceği de bildirilmiştir (69).

Direnç gelişimi: Herhangi bir antibiyotığın kullanımındaki artış, bu antibiyotiğe dirençli bakterilerin insidansında da artışa neden olur. Aynı hastanenin diğer kliniklerinde *Staphylococcus aureus*'ta % 3.5 olan eritromisine direnç hızı, 6-8 kat daha fazla eritromisin tüketen bir dermatoveneroloji kliniğinde % 15.5 olarak bulunmuştur (114). Bununla birlikte dünya çapındaki yaygın kullanımına karşın eritromisine direnç, yine de sporadik salgınlar ile sınırlı kalmıştır ve direnç şimdiye dek önemli bir sorun olmamıştır. Ancak son yıllarda bazı ülkelerde, A grubu beta-hemolitik streptokok (85, 109, 119) ve pnömokoklardaki (31, 110, 112) direnç insidansının artmakta olması dikkat çekicidir.

Makrolid direncinin, (a) hücre duvarı permeabilitesinin az oluşu, (b) antibiyotığın hedefinin değişikliğe uğraması, (c) antibiyotığın inaktivasyonu olmak üzere bilinen üç ayrı mekanizması vardır. En önemli olan ikinci mekanizmada ribozomun 50S alt-biriminin 23S RNA'sındaki adenin, bir enzim aracılığıyla dimetilasyona uğrar. Ribozomal fonksiyonu bozmayan bu değişiklik de makrolidin hedefine bağlanamamasına yol açar. Mikroorganizmaların makrolidlerle aynı anda linkozamidlere ve streptograminlere de dirençli olmalarından dolayı bu direnç biçimi MLS tipi direnç olarak adlandırılmaktadır. Aslında MLS direnci, böyle genotipik düzeyde yönlendirilmiş farklı kimyasal reaksiyonların fenotipik bir sonucudur (5). Makrolid direncinden sorumlu genler, bir metilazı kodlamaktadır. Bazı mikroorganizmalarda, metilaz ile ilgili mRNA, ortamda eritromisin yoksa, inaktif kalır ve ribozomal RNA değişikliğe uğramaz. Aktif metilaz sentezi, ancak tedavi için verilen eritromisinin indüklemesinden sonra başlar. Bu tip MLS direncine indüklenebilen direnç adı verilir. 14 (veya 15) üyeli makrolid halkası olan tüm makrolidler eritromisin ile çapraz direnç gösterir. Oysa 16 üyeli makrolidler iyi bir direnç indükleyicisi değildir ve indüklenebilen tipte MLS direnci gösteren bakteriler 16 üyeli makrolidlere duyarlıdır. Bu da 16 üyeli makrolidlerin bir başka üstünlüğü olarak kabul edilir. Bununla birlikte indüklenebilen tipte MLS direnci olan mikroorganizmalar, eritromisin varlığında bir kez indüklenirlerse, 16 üyeli makrolidlere de direnç kazanırlar. Konstitütif MLS direnci olan bakteriler ise tüm makrolidlere direnç gösterirler (32). Metisiline dirençli *S. aureus*'taki gibi direnç ekspresyonunun temperatüre bağlı olduğu gösterilmiştir (113). *Staphylococcus* türleri, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer *Streptococcus* türleri, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus casei*, *S. erythraeus*, *Listeria* türleri ve *Legionella* türleri gibi pek çok bakteride MLS direnci gösterilmiştir (5).

YENİ MAKROLİDLER

Makrolidler, genellikle güvenli ve etkin bir antibiyotik olarak kendilerini kabul ettirmiş ve prevalansı gittikçe artan bazı yeni patojenlere karşı aktiviteleri ile de dikkatleri üzerlerinde toplamaya başlamıştır (68). Bu nedenle bütün dünyadaki araştırmacı grupları, 14 veya 16 üyeli doğal makrolid strüktüründe ana bileşiğin terapötik özelliklerini geliştirecek yeni semisentetik modifikasyonlara yönelmiştir. Doğal makrolidlerden kimyasal olarak hazırlanmış böyle yaklaşık 200 türev arasında bazıları son derecede çarpıcı sonuçlar vermiştir (56, 116).

14 üyeli makrolidlerin (eritromisin A) yeni türevleri: Yeni 14 üyeli makrolidlerin hepsi, eritromisinin asidik ortamda parçalanmasına bir çare ararken geliştirilmiştir (55). Bu amaca ulaşmak için, degradasyon reaksiyonuna katkısı olan fonksiyonel grupların, yani C9'daki ketonun, C6'daki hidroksil grubunun ve C8'deki protonun modifikasyonu ile uğraşmıştır. Böylece laktone halkasının C9 karbonil grubu ile C6 ve C12 hidroksilleri arasındaki internal asetal formasyonu önlenmiştir (32).

C9'daki ketonun modifiye edilmesiyle bir oksim türevi olan roksitromisin geliştirilmiştir. Bir oksazin olan diritromisin de yine C9'daki ketonun modifiye edilmesiyle elde edilmiştir. Makrolid halkasının 9 ve 10 no.lu C atomlarının arasına bir azot yerleştirilmesiyle de ter-

siyer bir amino grubu içeren 15 üyeli yeni bir halka bulunmuştur. Azitromisin, azalid sınıfı da denen halkası genişletilmiş bu makrolid türevlerinin ilk temsilcisi olmaktadır.

C6'daki hidroksil grubunun alkilasyonu ile 6-0-metileritromisin, yani klaritromisin elde edilmiştir. C8'deki protonun yerine bir fluor geçirilerek 8-fluoroeritromisin, yani fluritromisin bulunmuştur (32, 55).

Eritromisin kullanımı sırasında rastlanan gastrointestinal bozuklukların çoğundan sorumlu olduğuna inanılan hemiketal oluşumu, bu yeni eritromisin türevleri için söz konusu değildir; bu nedenle bu yan etkinin görülme insidansı da düşüktür. Ayrıca, yeni makrolidlerle gastrointestinal yan etkilerin daha az olması, klinik dozlarının daha düşük olması ile de bir ölçüde ilgili olabilir. Çünkü bunlar eritromisine oranla daha üstün farmakokinetik özellikler gösterirler (56).

Çok merkezli çalışmalarda günde iki kez 150 mg roksitromisin ile tedavi edilen 3 000'e yakın erişkinde tolerans oldukça iyi bulunmuştur. % 4.1 oranında rastlanan gastrointestinal yan etkiler, tüm hastaların yalnız % 0.9'unda ilacın kesilmesini gerektirmiştir (12). Roksitromisinin serum teofilin ve karbamazepin düzeylerinde önemli bir artışa neden olmadığı da gözlenmiştir (7,97).

Altı kişiye oral olarak uygulanan günde 500 mg diritromisinin iyi tolere edildiği bildirilmiştir (11).

Klinik çalışmalarda klaritromisine bağlı istenmeyen reaksiyonlar çok az olmuş ve ciddi nörolojik, kardiyak veya renal reaksiyona rastlanmamıştır. Bir çift kör çalışmada eritromisinden sonra % 21 olan gastrointestinal reaksiyon klaritromisin ile hiç gözlenmemiştir. Bir başkasında da eritromisinden sonra % 32, klaritromisinden sonra ise % 13 oranında ve ilacın kesilmesini gerektirmeyecek derecede gastrointestinal yan etki bildirilmiştir (79).

16 üyeli makrolidlerin yeni türevleri: Spiramisin gibi eski temsilcileri asidik ortamda parçalanma gibi bir dezavantaj taşımadığı için, 16 üyeli makrolidler üzerindeki modifikasyon çabalarının amacı, daha çok, bazı dirençli mikroorganizmalara karşı aktiviteyi ve oral biyoyararlanımı artırmak yönünde olmuştur. Bu amaçla, özellikle laktan halkasındaki ve nötral şekerdeki hidroksil gruplarının asilasyonuna yönelik büyük çabalar harcanmıştır.

Josamisin, 16 üyeli makrolid halkasının 5 pozisyonunda bir amino şeker ve 4" pozisyonuna bir izovaleril grubu yerleştirilmiş bir nötral şeker içerir. Doğal bir makrolid olan josamisinin tadı acı olmayan ve pediyatrik şurup formu için elverişli propiyonat esteri de hazırlanmıştır.

Lökomisin A5 molekülündeki nötral şekerin 3" pozisyonuna bir propiyonil grubu eklenerek rokitamisin elde edilmiştir. Böylece antibakteriyel potens ve serumdaki antibiyotik düzeyleri daha da artmıştır.

Midekamisin ise lökomisin V'in 3, 4" pozisyonlarında asilasyonu ile elde edilmiş dipropiyonil türevidir; bunun 9, 3" pozisyonlarında diasetilasyonu ile de serum yarı ömrü daha uzun olan ve tadı acı olmayan midekamisin asetat, yani miokamisin (ponsinomisin) elde edilmiştir.

Bugün için klinik uygulamaya girmiş veya gireceği umularak üzerinde durulan doğal ve semisentetik makrolidlerin sayısı 11'i bulmuştur (32) (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik uygulama alanındaki eski ve yeni makrolidler.

14 üyeli makrolidler		16 üyeli makrolidler	
Eski	Yeni	Eski	Yeni
* Eritromisin	* Roksitromisin	* Spiramisin	Josamisin
* Oleandomisin	Klaritromisin		Miokamisin
	Diritromisin		Rokitamisin
	Fluritromisin		
(15 üyeli)	Azitromisin		

* Yurdumuzda bulunanlar

YENİ MAKROLİDLER VE İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİ

Makrolidlerin yüksek intraselüler konsantrasyonlara ulaşması, birçok araştırıcıyı, bu antibiyotiklerin polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve lenfositler üzerindeki etkilerini araştırmaya yöneltmiştir. Bu, özellikle intraselüler olarak canlı kalabildikleri bilinen mikroorganizmalar için önemlidir. Çalışmaların çoğunda eritromisin kullanılmışsa da bu özellikler spiramisin (87) ve daha yeni makrolidler, en azından roksitromisin (15), klaritromisin (2) ve azitromisin (42) için de geçerlidir. Ancak çok daha yüksek intraselüler konsantrasyonlara çıkan azitromisinin eritromisin ve roksitromisinin tersine fagolisozomun asidik ortamında erkenden inaktive olması düş kırıklığı yaratmaktadır (74).

Bakteriyel bir patojenin istilası, kemotaksi, fagositoz ve oksidan yapımına bağlı bakterisid aktivite gibi bir dizi etkiyi başlatır. Beş makrolidin insan nötrofilleri ile in-vitro etkileşimini inceleyen bir çalışmada, özellikle roksitromisinin fagositozu olumsuz yönde etkilemeksizin, hem kemotaksiyi hem de polimorf oksidatif patlamasını bozduğu gösterilmiştir (58). Yeni makrolidlerin veya eritromisinin böyle immünomodülatör bir etkisi olduğu kesinleşirse, travma vakaları ve ciddi bakteriyel infeksiyon gibi durumlarda, süperoksid jenerasyonunu süpresyona ve inflamatuvar yanıtı modifikasyona uğratmak için kullanılacağı ve birçok yan etkisi olan steroidlerin yerine, makrolidlerden yararlanılması düşünülebilir.

KLİNİK İNDİKASYONLAR

Klasik örneği eritromisin olan makrolidlerin, en seçkin drog olduğu durumlar tablo 2'de; yine makrolidlerin önemli bir seçenek olabileceği, daha çok penisilin alerjisi olan hastalardaki çeşitli indikasyonlar ise tablo 3'te toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Makrolidlerin en seçkin drog olduğu indikasyonlar.*

İndikasyon	İkinci seçenek
Mycoplasma pneumoniae infeksiyonları	Tetrasiklin
Legionella pnömonisi	Rifampisin
Difteri ve Corynebacterium diphtheriae taşıyıcılığı	Penisilin G
Boğmaca	Ampisilin
Chlamydia trachomatis pnömonisi ve konjunktiviti	Kotrimoksazol
Pelvik Chlamydia infeksiyonu (gebe)	Sülfisoksazol
Campylobacter jejuni enteriti	Siprofloksasin
Preoperatif kolorektal profilaksi	Sefoksitin

* Kaynak 107'den değiştirilerek alınmıştır.

Tablo 3. Makrolidlerin önemli bir seçenek olabileceği indikasyonlar.*

İndikasyon	İlk seçenek
Grup A, C, G streptokok infeksiyonları	Penisilin G
Pnömonokok infeksiyonları	Penisilin G
Febris rheumatica profilaksisi	Penisilin G
Endokardit profilaksisi	Penisilin V
Sifilis 1, 2, latent (gebe)	Penisilin G
Bronkopulmoner anaerop infeksiyonlar	Penisilin G ve Klindamisin
Yumuşak Şankr	Seftriakson
Lymphogranuloma venereum	Tetrasiklin
Nongonokoksik uretrit	Tetrasiklin
Acne vulgaris	Tetrasiklin
Üriner sistem infeksiyonu	Pek çok

* Kaynak 107'den değiştirilerek alınmıştır.

Yeni makrolidleri konu alan yayımlanmış klinik verilerin sınırlı ve bazı bileşiklerin de daha klinik gelişim aşamasında olmasına karşın, ilk denemelerin sonuçları, bu türevlerin eritromisin klinik indikasyonlarını koruduğunu ve bazılarının da yeni uygulama alanları açabileceğini göstermektedir.

Bu arada, 16 üyelerden eski bir makrolid olan spiramisin de yeni bir ilgi uyandırmaya başlamıştır. Spiramisin, doku düzeylerinin çok yüksek olması ve doruk doku konsantrasyonlarının bileşiğin uygulanmasından 5-10 saat sonra, diğer makrolidlerden çok daha geç ortaya çıkması ile diğer makrolidlerden ayrılır. Bu özelliklerin, spiramisinin daha zor metabolize oluştuktan ileri geldiğine inanılmaktadır (105).

Makrolidlerle profilaksi indikasyonları: Makrolidler, febris rheumatica profilaksisi, dental veya solunum yollarına uygulanan işlem sırasındaki endokardit profilaksisi ve preoperatif kolorektal profilaksi için kabul görmüşlerdir (107). Ancak diş çekiminden sonraki bakteriyemiyi önlenmesinde eritromisin ve josamisine toleransı ve bunların etkinliğini araştıran bir çalışmada, şaşırtıcı bir biçimde diş çekiminden sonraki bakteriyemi insidansı, eritromisin ile % 60; josamisin veya plasebo ile % 65 olarak bulunmuştur (102). Bu sonuçlar, bakteriyemi insidansını kontrol hastalarındaki % 43'ten, eritromisin ile % 15'e düşüren daha önceki bir çalışmankilerle çelişmektedir (103). Öte yandan roksitromisin, aynı anda siprofloksasin de alan granülozitopenik hastalarındaki insidansı % 20 olarak kaydedilen streptokok bakteriyemisini başarı ile önlemiştir (95).

Meningokoksik infeksiyon profilaksisi: Spiramisinin, *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığının ortadan kaldırılması için etkin, iyi tolere edilen, ucuz ve beyin-omurilik sıvısına geçmediği için belirtileri daha ortaya çıkmamış bir menenjit maskelenecek bir antibiyotik olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (29). Josamisinin de aynı amaçla kullanılabilceği bildirilmiştir (82).

Üst solunum yolu infeksiyonları ve dental infeksiyonlar: Eritromisin, penisilin alerjisi olan hastalardaki streptokoksik farenjit tedavisinde kendini kabul ettirmiş bir seçenektir. On gün süreyle tedavi edilen erişkinlerde yapılan çalışmalar, roksitromisin ile bakteriyel eradikasyonun eritromisin etilsüksinatına oranla daha düşük olduğunu göstermektedir (49, 71). Klaritromisin verilen hastalardaki klinik ve bakteriyolojik etkinliğin ise eritromisin aseptat (99) ve penisilin V potasyum (6, 64) verilenler kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. On gün süreyle uygulanan eritromisinin, nazofarinkteki *C. diphtheriae*'nin eradikasyonu için de etkin olduğu gösterilmiştir (78). Boğmacanın erken döneminde verilirse semptomların yatışmasını ve *Bordetella pertussis*'in nazofarinksten hızla eradike edilmesini sağlayan eritromisin (8), boğmacalı bebeklerin annelerinin kemoprofilaksisi için de başarıyla kullanılabilir (43). *Bordetella* suşlarına karşı eritromisin ve yeni türevlerinden daha zayıf bir aktivite sergileyen josamisinin (111), propiyonat esteri halinde iki eşit doza bölünerek günde 50 mg/kg ve 12 gün süreyle verildiğinde boğmaca tedavisinde etkin bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (51). Tek başına eritromisinin otitis media tedavisinde etkili olabileceğinin bildirilmesine karşın (94), *Haemophilus influenzae*'ye karşı nispeten zayıf olan aktivitesi nedeniyle birlikte bir sülfonamidin de kullanılması önerilir (30). Çoğu etyolojileri belli olmayan otit nedeniyle birlikte roksitromisin ile tedavi edilen az sayıdaki çocuk hastada yüksek bir başarı bildirilmişse de (16), bu yeni makrolidin *H. influenzae*'ye karşı etkinliği eski makrolidlerden yüksek değildir (49). Klaritromisin ve azitromisin gibi diğer eritromisin türevlerinin, gerek otitis media gerekse sinüzit tedavisi için makrolid spektrumundaki bu dezavantajı gidermesi beklenebilir. Tanıları maksiller aspirasyonla doğrulanmış ve beta-laktamaz oluşturmeyen mikroorganizmaların etken olduğu sinüzit vakalarında yapılan tek kör bir çalışmada klaritromisinin gerek klinik gerek bakteriyolojik başarı hızı, amoksisilininki gibi % 90 dolaylarında olmuştur (54). Spiramisin, yüksek tükürük konsantrasyonlarının yanı sıra gingiva ve kemiğe penetrasyonunu iyi ve sürekli olması nedeniyle periodontit tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (76).

Alt solunum yolu infeksiyonları: Toplumda edinilmiş alt solunum yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde en yaygın olarak kullanılmış antibiyotik eritromisindir; spiramisinin de en az eritromisin kadar etkili ve ondan daha iyi tolere edilen bir seçenek olduğu gösterilmiştir (23). Eritromisinin *Legionella* türleri gibi patojenlere karşı klinik etkinliği, makrolid antibiyotiklere ilginin yeniden artmasının başlıca nedenlerinden biridir. Kobaylardaki deneysel lejyoner hastalığının tedavisine ilişkin çalışmalarda umut verici bulunanlar, spiramisinin yanı sıra (81), yeni makrolidlerden klaritromisin (57), roksitromisin (46) ve azitromisin olmuştur (35). Spiramisin, yakınlarda geliştirilmiş intravenöz bir formülasyonu ile ölümcül olabilen bu infeksiyonun tedavisinde güvenilir ve etkin bir seçenek olduğu klinik olarak da gösterilmiştir (70).

Alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisine ilişkin karşılaştırmalı çalışmalarda roksitromisin, karşılaştırılan ajanlarınkine eşdeğer klinik ve mikrobiyolojik yanıt göstermiştir (39). Tanısı transtrakeal aspirasyon ile veya serolojik olarak doğrulanmış çoğu pnömokoklara bağlı bakteriyel pnömoni hastaların roksitromisin ile tedavisinde % 92'lik bir klinik başarı hızı bildirilmiştir (84).

Roksitromisin, kompleman birleşmesi ile tanı konan *Chlamydia psittaci*'ye bağlı atipik pnömoninin tedavisinde etkili bulunmuştur (4). Roksitromisin ile *Mycoplasma* pnömonisinde olumlu klinik yanıtlar da gösterilmiştir (67). Tedavisinde günde iki kez uygulanan klaritromisin kullanıldığı pnömokoksik pnömoni ve *M. pneumoniae* infeksiyonlarındaki klinik başarı, 6 saatte bir eritromisinle tedavi edilen hastalardakine benzerdir. Klaritromisin, serolojik olarak kanıtlanmış *Chlamydia pneumoniae* infeksiyonu olan hastalarda da yüksek bir klinik etkinlik sağlamıştır. Bronşit tedavisinde ampisilin ve eritromisin ile karşılaştırıldığında klaritromisinin, pnömokok, *Branhamella catarrhalis* ve *H. influenzae* için gösterdiği klinik ve bakteriyolojik etkinlik benzerdir (79). Kronik bronşitin akut alevlenmesinde günde iki kez klaritromisin, günde üç kez josamisin uygulaması ile aynı yüksek etkinliği göstermiştir (36). Sonradan *M. pneumoniae* ve *C. psittaci* infeksiyonu olduğu doğrulanmış atipik pnömonilerde, azitromisin ve eritromisini açık randomize çok merkezli bir protokol ile karşılaştıran bir çalışmada, 5 günlük azitromisin ve 10 günlük eritromisin gruplarının her ikisinde de tedavi başarısızlığı bulunmamış ve klinik nöksle karşılaşmamıştır; ancak azitromisin daha az yan etkiye neden olmuştur (100).

Solunum yolu infeksiyonlarında tedavisinde miokamisin kullanılan 86 hastanın 84'ünde iyi ile yetkin arasında bir klinik yanıt bildirilmiştir. Bakteriyel bir mikroorganizmanın üretildiği vakaların hepsinde patojenler eradike edilmiştir (92). Klaritromisin, pnömoni hastalarda miokamisin ile karşılaştırdığı çift kör çok merkezli bir çalışmada daha etkin bulunmuştur (45).

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve acne vulgaris: Eritromisin, erizipel, selülit, lenfanjit, impetigo ve ektima gibi streptokoksik infeksiyonların tedavisinde penisilin G kadar etkilidir ve fronkül ve antraks gibi toplumda edinilmiş stafilokoksik minor deri infeksiyonlarında; şarbon, erizipeloid, eritrazma ve *Pasteurella multocida* infeksiyonlarında da uygun bir seçenek olarak kabul görmüştür (34). Acne vulgaris tedavisinde oral eritromisinin, güvenli, etkin ve ucuz bir seçenek olduğu ve uzun süreli eritromisin uygulamasının, dirençli *Propionibacterium acnes* mutantlarının seleksiyonuna veya indüksiyonuna yol açmadığı gösterilmiştir (27). Ayrıca topik olarak solüsyon, pomad veya jel biçiminde uygulanan eritromisinin de akne tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (50). Erişkin (1) ve pediatrik hastaların (9) deri ve deri yapılarının infeksiyonlarında roksitromisin ile de olumlu klinik yanıtlar gösterilmiştir. Bu infeksiyonlarda klaritromisin (80) ve azitromisinin (61) de eritromisin kadar etkili olduğu bildirilmiştir.

Cinsel temasla bulaşan hastahklar: Eritromisin, özellikle gebe ve penisilin alerjisi olan hastalardaki cinsel temasla bulaşan hastahkların tedavisinde önemli bir antibiyotik olmuştur. Bununla birlikte gastrointestinal yan etkileri ve uzun multipl doz tedavisi popülaritesini sınırlandırmaktadır. Spiramisin nongonokoksik uretrit tedavisinde, ayrıca tetrasiklin veya eritromisin tedavisine yanıtız vakalarda da etkili olabilmektedir (101). Yeni makrolidlerden roksitro-

misin ile *Chlamydia* ve *Ureaplasma* türlerine bağlı genital infeksiyonlarda olumlu klinik yanıtlar gösterilmiştir (62). Gerek erkek gerekse kadınlardaki genitouriner *Chlamydia* infeksiyonlarında günde bir kez 300 mg olarak 7 gün uygulanan roksitromisin, eritromisin kadar etkin ve güvenli bulunmuştur (118). Roksitromisin deneysel sifilis tedavisinde de iyi bir aktivite sergilemektedir (65). Azitromisinin 1 g'lık tek doz ile gonokoksik, klamidyal ve *Ureaplasma*'ya bağlı infeksiyonları başari ile tedavi edebilmesi ise bu alanda sağlanan önemli bir gelişme olmaktadır (109). Bununla birlikte gonokok suşları arasında eritromisine dirençli olanlar da vardır. Azitromisini *Neisseria gonorrhoeae*'ye eritromisinden 8 kat daha aktif, ancak siprofloksasin gibi kinolonlardan belirgin olarak zayıf bulan bir çalışmada bu direnç, in vitro doğrulanmıştır (104). Bu nedenle azitromisinin de eritromisin gibi gonokoksik infeksiyonlar için ilk seçilecek tedavi olarak destek bulması olası değildir. Eritromisin, azitromisin veya penisilin ile tedavi edilen deneysel tavşan sifilisinde herhangi bir tedavi başarısızlığı görülmemişse de canlı *Treponema*'ları 1-4 günde eradike eden makrolid tedavisine karşılık 1 günde eradikasyon sağlayan penisilinün üstünlüğü doğrulanmıştır (66). Öte yandan *Haemophilus ducreyi*, azitromisine eritromisinden 10 kez daha duyarlı olduğundan (104), genital ülser hastalığının tedavisinde bulaşıcı mikroorganizmaların çabuk eradikasyonu amacıyla, yumuşak şankr mı yoksa sifilis mi olduğu ayırt edilmeden uygulanan azitromisinin epidemiyolojik açıdan üstünlük taşıyacağı düşünülebilir.

Toxoplasma infeksiyonu: Spiramisin, konjenital toksoplazmozun profilaksisinde kullanılan güvenilir bir seçenektir (17). Gebelikte akut *Toxoplasma* infeksiyonu geçiren annenin en az 3 g/gün spiramisin ile spesifik kemoterapi görmesi, konjenital infeksiyon insidansını önemli ölçüde azaltır (20). Bununla birlikte spiramisinin bağışıklığı baskılanmış hastalardaki nörotoksoplazmoz tedavisinde başarılı olmadığı bildirilmiştir (63). Son çalışmalar roksitromisin, klaritromisin ve azitromisinin de intraselüler *T. gondii*'nin üremesini inhibe ettiğini göstermektedir (3,18).

Cryptosporidium diyaresi: *T. gondii* gibi *Eimeriida* ailesine mensup bir başka protozoon olan *Cryptosporidium*'un bağışıklığı baskılanmış, özellikle AIDS'li hastalarda oluşturduğu inatçı diyarede, spiramisin tedavisinin, paraziti eradike etmese bile bir klinik düzelme sağlayabildiği gösterilmiştir (77, 88). Bununla birlikte aynı etkinlik süt çocuklarındaki *Cryptosporidium* diyaresinde gözlenmemiştir (116).

Amöbyaz: Azitromisinin metronidazol denli olmasa da *Entamoeba histolytica*'ya etkili olabileceği in vitro inhibisyon testleri ile gösterilmiştir (91). Bununla birlikte, azitromisinin deneysel amöbyaz tedavisinde etkinliğini gösterecek çalışmalara gereksinim vardır.

Barsak infeksiyonları: Meksika dışından gelen turistlere 4-13 gün süreyle profilaktik olarak verilen eritromisin, diyare epizodlarını başarıyla önlemiştir (96). Hindistan'da iki haftalık josamisin uygulamasının da turist ishalini önleyebildiği gösterilmiştir (42). *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Yersinia*, enterotoksijen ve enteroinvaziv *Escherichia coli* ve *Clostridium difficile* gibi enteropatojenlere karşı azitromisinin in vitro etkinliği eritromisinden yüksek bulunmuştur (53). Ayrıca azitromisin, makrolidler arasında *S. typhi*'ye karşı en etkin olan drogdur (73). Azitromisinin barsak infeksiyonlarındaki etkinliğini ortaya koyabilmek için klinik çalışmalar yapılmalıdır.

Campylobacter infeksiyonları: Eritromisinin, *Campylobacter jejuni* diyaresinin klinik seyriyi değiştirmese de, fekal ekskresyon süresini kısalttığı gösterilmiştir (115). Buna karşılık, makrolidlerle alınan olumlu in vitro sonuçlara karşın, ciddi *C. fetus* infeksiyonlarında yeğlenen tedavi yine de ampicilin ile gentamisin kombinasyonudur.

Peptik ülser: *Helicobacter pylori* infeksiyonunun antimikrobik tedavisi tartışmalıdır. İlk araştırmalara göre eritromisin, josamisin ve spiramisin, *H. pylori*'yi mide mukozasından eradi-

ke edememektedir (59). Gastroduodenal *H. pylori* infeksiyonu olan hastalara ranitidin ile birlikte uygulanan 900 mg/gün miokamisinin klinik belirtileri ortadan kaldırdığı ve etkeni eradike edebildiği gözlenmiştir (14). Roksitromisin (38) ve klaritromisin (47) ile *H. pylori* suşlarına karşı elde edilen in vitro olumlu sonuçların in vivo değerlendirmesi için de klinik denemelere gerek vardır.

Bruselloz: *Brucella melitensis*'e karşı MIC değerinin tetrasiklininkinden yalnızca biraz daha yüksek olması (60) ve deneysel *B. abortus* infeksiyonlarının tedavisinde alınan olumlu ön sonuçlar (37), azitromisinin, insan brusellozu için bir seçenek olarak denenebileceğini düşündürmektedir.

Lyme hastalığı: Lyme hastalığının antimikrobik tedavisinde tetrasiklin ve penisilinden sonra, eritromisin zayıf bir üçüncü seçenek olarak kabul edilmektedir (106). Ancak, azitromisin, deneysel *Borrelia burgdorferi* infeksiyonlarında eritromisin, roksitromisin ve klaritromisinden daha etkin bulunmuştur (52, 89).

Atipik mikobakteriyozlar: *Mycobacterium avium* kompleksi ile oportünist infeksiyon, gittikçe daha sık görülmektedir. Üstelik geçerli antitüberküloz rejimler toksiktir; sık olarak da etkisiz kalmaktadır. Eritromisinin yanı sıra (44), yeni makrolidlerin, özellikle klaritromisinin de *M. avium* suşlarına karşı in vitro etkin olduğu gösterilmiştir (33, 78).

Riketsiyozlar: Eritromisinin *Coxiella burnetii*'nin etken olduğu Q ateşinin (28); josamisinin de *Rickettsia conorii*'nin etken olduğu Akdeniz benekli ateşinin (10) tedavisinde tetrasiklinlerin yerine kullanılabilmesi gösterilmiştir. Roksitromisinin riketsiyozlarda denenebileceğini düşündürülen olumlu in vitro sonuçlar bildirilmiştir (26).

SONUÇ

Kısaca söylemek gerekirse yeni makrolidler, (a) daha fazla patojene karşı antibakteriyel etkinlik; (b) immünomodülatör etki; (c) gelişmiş farmokokinetik özellikler; (d) daha yüksek doku konsantrasyonları; (e) daha düşük dozlarda günde 1 veya 2 kez uygulama kolaylığı ve (f) daha az yan etki ve drog etkileşimi göstermektedir. Ayrıca spiramisin başta Fransa olmak üzere birçok ülkede yaygın bir klinik kullanıma ulaşmış eski, ancak uygun indikasyonlarda yararlı 16 üyeli bir makrolid olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Agache P, Amblard P, Moulin G, Barriere H, Texier L, Beylot C, Bergoend H: Roxithromycin in skin and soft tissue infections, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 153 (1987).
2. Anderson R, Joone G, van Rensburg C E J: An in-vitro evaluation of the cellular uptake and intraphagocytic bioactivity of clarythromycin (A-56268, TE-031), a new macrolide antimicrobial agent, *J Antimicrob Chemother* 22: 923 (1988).
3. Araujo F G, Guptill D R, Remington J S: Azithromycin, a macrolide antibiotic with potent activity against *Toxoplasma gondii*, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 755 (1988).
4. Astarloa L, Maglio F, Cangelosi D, Garcia-Messina O: Roxithromycin in the treatment of atypical pneumonia in adult patients, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 94 (1988).
5. Auckenthaler R W, Zwahlen A, Waldvogel F A: Macrolides, *P K Peterson, J Verhoef (eds): *The Antimicrobial Agents Annual/3*" kitabında s 122, Elsevier, Amsterdam (1988).
6. Bachand R T Jr: A comparative study of clarithromycin and penicillin VK in the treatment of outpatients with

- streptococcal pharyngitis, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 75 (1991).
7. Bandera M, Fioreti M, Rimoldi R, Lazzarini A, Anelli M: Roxithromycin and controlled release theophylline, an interaction study, *Chemioterapia* 7: 313 (1988).
 8. Bass J W: Erythromycin for treatment and prevention of pertussis, *Pediatr Infect Dis* 5: 154 (1986).
 9. Bazet M C, Blanc F, Chumdermpadetsuk S, Fiessinger S, Kafetzis D, Isa J, le Go A, Renault M: Roxithromycin in the treatment of paediatric infections, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 117 (1988).
 10. Bella F, Font B, Munoz T, Serrano J A, Espejo E, Uriz S, Gaban E, Segura F: Comparative randomized trial of doxycycline and josamycin for Mediterranean spotted fever [abstract], "4th European Congress of Clinical Microbiology (Nice, France, April 17-20, 1989) Book of Abstracts" kitabinda s 268 (1989).
 11. Black H R, Brier G L, Wolny J D, Desante K A: Dirithromycin: safety and tolerance of 500 mg daily vs erythromycin base 250 mg q.i.d. for 21 days, "Program and Abstracts of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Houston, Texas, 17-20 September 1989)" kitabinda abstr no. 1354, Am Soc Microbiol, Washington (1989).
 12. Blanc F, d'Enfert J D, Fiessinger S, Lenoir A, Renault M, Rezvani Y: An evaluation of tolerance of roxithromycin in adults, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 179 (1987).
 13. Brummert R E, Fox K E: Vancomycin- and erythromycin-induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 791 (1989).
 14. Calderon W, Meroni E, Nigro M, Spinelli P: Miocamycin treatment of *Campylobacter pylori* infections associated with gastric disease [abstract], "7th Mediterranean Congress of Chemotherapy (Barcelona, Spain, 20-25 May 1990) Abstracts" kitabinda s 181 (1990).
 15. Carlier MB, Zenebergh A, Tulkens PM: Cellular uptake and subcellular distribution of roxithromycin and erythromycin in phagocytic cells, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 47 (1987).
 16. Casellas J M, Rodriguez H A, MacLoughlin G J F, Lanoel J L, Iribarren A: Efficacy of roxithromycin in the treatment of acute otitis media in infants, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 113 (1988).
 17. Chang H R, Pechere J C F: Activity of spiramycin against *Toxoplasma gondii* in vitro, in experimental infections and in human infections, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 87 (1988).
 18. Chang H R, Pechere J C F: In vitro effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin [CP-62, 993], and A-56268) on *Toxoplasma gondii*, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 524 (1988).
 19. Concia E, Marone P, Moreo G C, Sardi C, Braschi R: RV11 (propionyl erythromycin mercaptosuccinate) pharmacokinetics in bronchial secretions, *J Int Med Res* 14: 137 (1986).
 20. Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P: Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 193 (1988).
 21. DeBernardi M, Feletti F, Gazzani G, Fregan G B: Human pharmacokinetics of erythromycin propionate-N-acetylcysteinate: comparative evaluation with erythromycin stearate and N-acetylcysteine, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 26: 444 (1988).
 22. Debruyne D, Jehan A, Bigot M C, Lechevalier B, Prevost J N, Moulin M: Spiramycin has no effect on serum theophylline in asthmatic patients, *Eur J Clin Pharmacol* 30: 505 (1986).
 23. DeCock L, Poels R: Comparison of spiramycin with erythromycin for lower respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 159 (1988).
 24. Descotes J, Andre P, Evreux J C: Pharmacokinetic drug interactions with macrolide antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 15: 659 (1985).
 25. Descotes J, Vial T, Delattre D, Evreux J C: Spiramycin: safety in man, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 207 (1988).
 26. Drancourt M, Raoult D: In vitro susceptibilities of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* to roxithromycin and pristinamycin, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 2146 (1989).
 27. Eady E A, Holland K T, Cunliffe W J: The use of antibiotics in acne therapy: oral or topical administration?, *J Antimicrob Chemother* 10: 89 (1982).
 28. Ellis M E, Dunbar E M: In vivo response of acute Q fever to erythromycin, *Thorax* 37: 867 (1982).
 29. Engelen F, Vandepitte J, Verbist L, De Maeyer-Cleempoel S: Effect of spiramycin on the nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*, *Chemotherapy* 27: 325 (1981).
 30. Ernstson S, Sundberg L: Erythromycin in the treatment of otitis media with effusion (OME), *J Laryngol Otol* 98: 767 (1984).
 31. Eykyn S J: Pneumococemia caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* type 14 [letter], *Lancet* 2: 1086 (1988).
 32. Fernandes P B: The macrolide revival: thirty five years after erythromycin, *Antimicrob Newslett* 4: 25 (1987).
 33. Fernandes P B, Hardy D J, McDaniel D, Hanson C W, Swanson R N: In vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Mycobacterium avium*, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1531 (1989).
 34. Finch R: Skin and soft-tissue infections, *Lancet* 1: 164 (1988).
 35. Fitzgeorge R B, Featherstone A S R, Baskerville A: Efficacy of azithromycin in the treatment of guinea pigs infected with *Legionella pneumophila* by aerosol, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 101 (1990).
 36. Fraschini F: Clinical efficacy and tolerance of two new macrolides, clarithromycin and josamycin, in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis, *J Int Med Res* 18: 171 (1990).
 37. Gamazo C, Vitas A, Lopez-Goni I, Diaz R: Efficacy of azithromycin against *Brucella* in an experimental mouse model [abstract], "7th Mediterranean Congress of Chemotherapy (Barcelona, Spain, 20-25 May 1990) Abstracts" kitabinda s 97 (1990).
 38. Garcia-Rodriguez J A, Sanchez J E G, Garcia M I G, Sanchez A G, Bellido J L M: In vitro activities of new oral beta-lactams and macrolides against *Campylobacter pylori*, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1650 (1989).
 39. Gentry L O: Roxithromycin, a new macrolide antibiotic, in the treatment of infections in the lower respiratory tract: an overview, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 145 (1987).

40. Ghanassia J P, d'Enfert J, Roue E, Modai J: Prophylactic josamycin for traveller's diarrhea, "J Ishigami (ed): *Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy*" kitabinda s 1500, Univ Tokyo Press, Tokyo (1985).
41. Gholson C F, Warren G H: Fulminant hepatic failure associated with intravenous erythromycin lactobionate, *Arch Intern Med* 150: 215 (1990).
42. Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277 (1989).
43. Granström G, Sterner G, Nord C E, Granström M: Use of erythromycin to prevent pertussis in newborns of mothers with pertussis, *J Infect Dis* 155: 1210 (1987).
44. Guest P J, Britton M G, Grundy H C, Yates M D: Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection successfully treated with a regimen containing erythromycin, *Thorax* 43: 488 (1988).
45. Hara K, Hirota M, Kohno S, et al: Double-blind comparative study on TE-031 (clarithromycin) and MOM (midecaminyl acetate) in the treatment of pneumonia, *Chemotherapy (Tokyo)* 37: 200 (1989).
46. Hara K, Suyama N, Yamaguchi K, Kohno S, Saito A: Activity of macrolides against organisms responsible for respiratory infection with emphasis on *Mycoplasma* and *Legionella*, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 75 (1987).
47. Hardy D J, Hanson C W, Hensey D M, Beyer J M, Fernandes P B: Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones, *J Antimicrob Chemother* 22: 631 (1988).
48. Hardy D J, Hensey D M, Beyer J M, Vojtko C, McDonald E J, Fernandes P B: Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1710 (1988).
49. Herron J M: Roxithromycin in the therapy of *Streptococcus pyogenes* throat infections, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 139 (1987).
50. Hirschmann J V: Topical antibiotics in dermatology, *Arch Dermatol* 124: 1691 (1988).
51. Hoppe J E, Eichhorn A: Activity of new macrolides against *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 653 (1989).
52. Johnson R C, Kodner C, Russell M, Girard D: In-vitro and in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 33 (1990).
53. Jones K, Felmingham D, Ridgway G L: In vitro activity of azithromycin (CP-62,993), the prototype azalide, against enteric pathogens, "3th European Congress of Clinical Microbiology (Nice, France, April 17-20, 1989) Book of Abstracts" kitabinda s 400 (1989).
54. Karma P, Pukander J, Penttilä M, Ylikoski J, Savolainen S, Olen L, Melen I, Löth S: The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis: *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 83 (1991).
55. Kirst H A, Sides G D: New directions for macrolide antibiotics: structural modifications and in vitro activity, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1413 (1989).
56. Kirst H A, Sides G D: New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1419 (1989).
57. Kohno S, Koga H, Yamaguchi K, Masaki M, Inoue Y, Dotsu Y, Masuyama Y, Hayashi T, Hirota M, Sato A, Hara K: A new macrolide, TE-031 (A-56268), in the treatment of experimental legionnaires disease, *J Antimicrob Chemother* 24: 397 (1989).
58. Labro M T, El Benna J, Babin-Chevaye C: Comparison of the in vitro effect of several macrolides on the oxidative burst of human neutrophils, *J Antimicrob Chemother* 24: 561 (1989).
59. Lamoulatte H: Traitement des gastrites chroniques associees a *Campylobacter pylori*, *Gastroenterol Clin Biol* 13: 101B (1989).
60. Landinez R, Linares J, Loza E, Martinez-Beltran J, Martin R, Baquero F: In vitro activity of azithromycin against *Brucella melitensis* [abstract], "7th Mediterranean Congress of Chemotherapy (Barcelona, Spain, 20-25 May 1990) Abstracts" kitabinda s 97 (1990).
61. Lassus A: Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 115 (1990).
62. Lassus A, Seppala A: Roxithromycin in nongonococcal urethritis, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 157 (1987).
63. Lepout C, Vilde J L, Katlama C, Regnier, Matheron S, Saimot A G: Failure of spiramycin to prevent neurotoxoplasmosis in immunosuppressed patients [letter], *JAMA* 255: 2290 (1986).
64. Levenstein J H: Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 67 (1991).
65. Lukehart S A, Baker-Zander S A: Roxithromycin (RU 965): effective therapy for experimental syphilis infection in rabbits, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 187 (1987).
66. Lukehart S A, Fohn M J, Baker-Zander S A: Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 91 (1990).
67. MacLoughlin G F F, Lanoel J L, Stamboulian D, Sarachian B: Roxithromycin in the treatment of atypical pneumonia, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 92 (1988).
68. Malmborg A S: The renaissance of erythromycin, *J Antimicrob Chemother* 18: 293 (1986).
69. Martell R, Heinrichs D, Stiller C R, Jenner M, Keown P A, Dupre J: The effects of erythromycin in patients tre-

- ated with cyclosporine, *Ann Intern Med* 104: 660 (1986).
70. Mayaud C, Dournon E, Montagne V, Denis M, Rossert J, Akoun G: Efficacy of intravenous spiramycin in the treatment of severe legionnaires disease, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 179 (1988).
 71. Melcher G P, Hadfield T L, Gaines J K, Winn R E: Comparative efficacy and toxicity of roxithromycin and erythromycin ethylsuccinate in the treatment of streptococcal pharyngitis in adults, *J Antimicrob Chemother* 22: 549 (1988).
 72. Menninger J R, Otto D P: Erythromycin, carbonycin and spiramycin inhibit protein synthesis by stimulating the dissociation of peptidyl-tRNA from ribosomes, *Antimicrob Agents Chemother* 21: 811 (1982).
 73. Metchock B: In-vitro activity of azithromycin compared with other macrolides and oral antibiotics against *Salmonella typhi*, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl A): 29 (1990).
 74. Milatovic D: Intraphagocytic activity of erythromycin, roxithromycin and azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 33 (1990).
 75. Miller L W, Bickham S, Jones W L, Heather C P, Morris R H: Diphtheria carriers and the effect of erythromycin therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 6: 166 (1974).
 76. Mills W H, Thompson G W, Beagrie G S: Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease, *J Clin Periodontol* 6: 308 (1979).
 77. Moskovitz B L, Stanton T L, Kusmierk J J E: Spiramycin therapy for cryptosporidial diarrhoea in immunocompromised patients, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 189 (1988).
 78. Naik S, Ruck R: In vitro activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1614 (1989).
 79. Neu H C: The development of macrolides: clarithromycin in perspective, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 1 (1991).
 80. Nohara N, Akagi O, Ohara A, et al: Comparative double blind trial on TE-031 (A-56268) and erythromycin in superficial skin and soft tissue infections, *Chemotherapy (Tokyo)* 37: 172 (1989).
 81. Nowicki M, Paucod J C, Bornstein N, Isoard P, Fleurette J: Efficacy of spiramycin on experimental airborne legionellosis in guinea pigs, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 63 (1988).
 82. Pautard J C, Laurans G, Rajon A M, Dabernat H, Ghanassia J P: Use of josamycin in the eradication of meningococcus, *Pathol Biol (Paris)* 32: 375 (1984).
 83. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A: Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (part I), *Clin Pharmacokinet* 16: 193 (1989).
 84. Peterslund N A, Hannien P, Schreiner A, Black F T, Hulten V: Roxithromycin in the treatment of pneumonia, *J Antimicrob Chemother* 23: 737 (1989).
 85. Phillips G, Parratt D, Orange G V, Harper I, McEwan H, Young N: Erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes*, *J Antimicrob Chemother* 25: 723 (1990).
 86. Pilot M A, Qin X Y: Macrolides and gastrointestinal motility, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 201 (1988).
 87. Pocidalo J J, Albert F, Desnottes J F, Kernbaum S: Intraphagocytic penetration of macrolides: in-vivo comparison of erythromycin and spiramycin, *J Antimicrob Chemother* 16 (Suppl A): 167 (1985).
 88. Portnoy D, Whiteside M E, Buckley E III, MacLeod C L: Treatment of intestinal cryptosporidiosis with spiramycin, *Ann Intern Med* 101: 205 (1984).
 89. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, Süß E, Gross B: Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 651 (1989).
 90. Putzi R, Blaser J, Lüthy R, Wehrli R, Siegenthaler W: Side-effects due to the intravenous infusion of erythromycin lactobionate, *Infection* 11: 161 (1983).
 91. Radvin J I, Skilogiannis J: In vitro susceptibilities of *Entamoeba histolytica* to azithromycin, CP-63,956, erythromycin, and metronidazole, *Antimicrob Agents Chemother* 3: 960 (1989).
 92. Rimoldi R, Fioretti M, Bandera M: Clinical experience with miocamycin in the treatment of respiratory tract infections, *Drugs Exp Clin Res* 11: 268 (1985).
 93. Roche G, Ghanassia J P: Josamycin's story, "Proceedings of Josamycin Workshop (15th International Congress of Chemotherapy, July 19-24, 1987, Istanbul, Turkey)" kitabında s 5 (1987).
 94. Rodriguez W J, Schwartz R H, Sait T, Khan W N, Chhabra O P, Chang M J, Reddy S, Marks L A, Gold A J: Erythromycin-sulfisoxazole vs amoxicillin in the treatment of acute otitis media in children. A double-blind, multiple-dose comparative study, *Am J Dis Child* 139: 766 (1985).
 95. Rozenberg-Arska M, Dekker A, Verdonck L, Verhoef J: Prevention of bacteremia caused by alpha-haemolytic streptococci by roxithromycin (RU-28965) in granulocytopenic patients receiving ciprofloxacin, *Infection* 17: 239 (1989).
 96. Sack R B: Antimicrobial prophylaxis of traveller's diarrhea: a selected summary, *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 2): S160 (1986).
 97. Saint-Salvi B, Tremblay D, Surjus A, Lefebvre M A: A study of the interaction of roxithromycin with theophylline and carbamazepine, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 121 (1987).
 98. Saloranta P, Roos L, Elonen E, Allonen H: Erythromycin ethyl succinate, base and acistrate in the treatment of upper respiratory tract infection: two comparative studies of tolerability, *J Antimicrob Chemother* 24: 455 (1989).
 99. Scaglione F: Comparison of the clinical and bacteriological efficacy of clarithromycin and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis, *Curr Med Res Opin* 12: 25 (1990).
 100. Schönwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Gosev M: Comparison of azithromycin and erythromycin in

- the treatment of atypical pneumonias, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 123 (1990).
101. Segev S, Samra Z, Eliav E, Rosen N, Rubinstein E: The efficacy and safety of spiramycin in the treatment of nongonococcal urethritis in men, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 183 (1988).
 102. Septon A M, Maskell J P, Kerawala C, Cannell H, Seymour A, Sun Z M, Williams J D: Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteremia following dental extraction, *J Antimicrob Chemother* 25: 975 (1990).
 103. Shanson D C, Akash S, Harris M, Tadayon M: Erythromycin stearate, 1.5 g, for the oral prophylaxis of streptococcal bacteremia in patients undergoing dental extraction: efficacy and tolerance, *J Antimicrob Chemother* 15: 83 (1985).
 104. Slaney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R: In-vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis*, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 1 (1990).
 105. Smith C R: The spiramycin paradox, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 141 (1988).
 106. Steere A C, Green J, Hutchinson G J, Rahn D W, Pachner A R, Schoen R T, Sigal L H, Taylor E, Malawista S E: Treatment of Lyme disease, *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 263: 352 (1987).
 107. Steigbigel N H: Erythromycin, lincomycin, and clindamycin, "G L Mandell, R G Douglas Jr, J E Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases, Third edition*" kitabinda s 308, Churchill Livingstone, New York (1990).
 108. Steingrimsson O, Olafsson J H, Thorarinnsson H, Ryan R W, Johnson R B, Tilton R C: Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 109 (1990).
 109. Stingemore N, Francis G R J, Toohey M, McGeachie D B: The emergence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Fremantle, Western Australia, *Med J Aust* 150: 626 (1989).
 110. Trallero E P, Arenzana J M G, Egana M U: Erythromycin - resistance in streptococci [letter], *Lancet* 2: 444 (1989).
 111. Van Esso, D, Pineda V, Santana J M, Argemi J, Fontanals D: Use of josamycin in *Bordetella pertussis* infection, "Proceedings of Josamycin Workshop (15th International Congress of Chemotherapy, July 19-24, 1987, Istanbul, Turkey)" kitabinda s 42 (1987).
 112. Verhaegen J, Goubau P, Verbist L, Glupczynski J, Błogic M, Yourassowsky E: Erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* [letter], *Lancet* 2: 1432 (1988).
 113. Welch W D, Southern P M: Unusual susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to erythromycin, clindamycin, gentamicin, and tetracycline at 30 degr. C but not at 35 degr. C, *J Clin Microbiol* 19: 831 (1984).
 114. Westh H, Jensen B K, Roshdahl V T, Prag J: Development of erythromycin-resistance in *Staphylococcus aureus* as a consequence of high erythromycin consumption, *J Hosp Infect* 14: 107 (1989).
 115. Williams D, Schorling J, Barrett L J, Orgel I, Koch R, Shields D S, Guerrant R L: Early treatment of *Campylobacter jejuni* enteritis, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 248 (1989).
 116. Wise R: Macrolide progress, *J Antimicrob Chemother* 26: 5 (1990).
 117. Wittenberg D F, Miller N M, van der Ende J: Spiramycin is not effective in treating *Cryptosporidium* diarrhea in infants: results of a double-blind randomized trial, *J Infect Dis* 159: 131 (1989).
 118. Worm A M, Hoff G, Kroon S, Petersen C S, Christensen J J: Roxithromycin compared with erythromycin against genitourinary chlamydial infections, *Genitourin Med* 65: 35 (1989).
 119. Zackrisson G, Lind L, Roos K, Larsson P: Erythromycin resistant beta-hemolytic streptococci group A in Göteborg, Sweden, *Scand J Infect Dis* 20: 419 (1988).