

YENİ MAKROLİDLER: ANTİMİKROBİK VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

O. Şadi YENEN

New macrolides: Antimicrobial and pharmacokinetical properties.

Makrolid antibiyotikler 1950'lerden bu yana tanınmakta ve klinikte kullanılmaktadırlar. Eritromisin özelliikle lejyonella, klamidya, mikoplazma ve kampilobakter infeksiyonlarındaki etkinliği ve penisiline allerjik olanlarda ya da tetrasiklinlerin kullanılmasının uygunsuz olduğu durumlarda başlıca ikinci seçenек ilaç olma özelliği önemini sürdürmesine neden olmuştur; ancak, son yıllarda daha da gelişkin kimyasal, mikrobiyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip, aynı zamanda daha az yan etki gösteren makrolid sınıfı antibiyotiklerin geliştirilmesi çabaları yoğunluk kazanmıştır. Yeni geliştirilen makrolidlerin kimyasal yapıları, genel özellikleri, klinik kullanım alanları ve bunlara karşı bakterilerde direnç oluşma mekanizmaları Eraksoy tarafından ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir (15). Yine, son yıllarda yeni bileşiklerin gerek antimikrobik gerekse farmakokinetik özelliklerini gözden geçiren çeşitli çalışmalar yayımlanmıştır (16, 39, 40, 56, 58). Bu yazıda bu antimikrobiklerin etkinlik spektrumu ve farmakokinetik özellikleri, genellikle eritromisinle karşılaştırmalı olarak, son çalışmaların ışığı altında ele alınacaktır.

GENEL ÖZELLİKLER

Makrolid antibiyotikler bazik bileşiklerdir, suda iyi çözünmezler. Asitler karşısında dayanıksızdırlar; ancak, yeni yarıyapay türevleri asit koşullara daha dayanıklıdırlar. Büyük oranda barsakların alkalin ortamında emilirler. Plazma proteinlerine bağlanma oranları genelde yüksek olmakla birlikte bileşikden bileşiğe değişir. Tedavi edici yoğunluklarda bu bağlanma oranı eritromisin için % 80-90 ve roxithromycin için % 95 iken, örneğin, midecamycin ve josamycin için yaklaşık % 15 dolaylarındadır. Yine de bu proteine bağlanma oranlarının klinik etkinliklerini ne ölçüde yönlendirdiği bilinmemektedir. Öte yandan, makrolid antibiyotikler yağda iyi çözünürler ve sonuç olarak dokulara, özellikle bronş sekresyonlarına, prostat ve kemik dokularına, orta kulak eksüdatlarına iyi penetre olurlar. Doku yoğunluklarının serum yoğunluklarına oranı 1'den büyüktür. Buna karşılık beyin omurilik sıvısına iyi geçmezler.

Normal koşullarda makrolidlerin başlıca eliminasyon yolu karaciğerdir. Renal eliminasyon da söz konusudur; ancak, total klirens açısından bu yolun etkinliği düşük düzeylerdeydir. Karaciğerde uğradıkları yoğun biyotransformasyon sonucu oluşan metabolitleri, bir kaçı dışında (örneğin, clarithromycin, miokamycin) etkin antimikrobik özellik taşımazlar.

Plazma yarı ömürleri makrolidden makrolide ve uygulanan dozlara göre değişmektedir. Eritromisin ve josamycin için 1-2 saat olarak belirlenmişken clarithromycin ve onun 14 hidroksi metaboliti için 3-5 saat, azithromycin, roxithromycin ve dirithromycin için ise 11-50 saat arasında değişen süreler bildirilmiştir.

Makrolid antibiyotiklerin genel özelliklerinden biri de polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar başta olmak üzere hücre kültürlerinde hücreler içerisinde, hücre dışındaki yoğunluklarına göre oldukça yüksek oranlarda birikebilmeleridir. Makrolidlerin hücre içinde yoğunlaşması sürecinde uptake non-saturable ve oldukça hızlıdır. Öte yandan, efflux da hızlıdır (çoğunda yarı ömür 15-20 dakikadır). Son zamanlarda bu konuda belirlenmiş ayrıcalık azithromycin'e ilişkindir (29). Hücre içine penetrasyon yavaş gelişir, hücre içi azithromycin yoğunluğu çok yüksek düzeylere ulaşır ve hücre dışına salınımı da oldukça yavaştır. Yine de makro-

lidlerin hücre içerisinde yoğunlaşması asit pH'da enkübasyonla önemli oranlarda azalmaktadır. Bunun yanında, aktive makrofajlarda özellikle sigara içenlerin bronkoalveolar lavajlarından elde edilmiş olanlarda yoğunlaşma önemli düzeylerde artmaktadır (6,31). Aşağıda da görüleceği gibi, makrolidler çarpıcı serum düzeyleri sergilememelerine karşın özellikle hücre içi patojenlerine karşı etkinlik göstermektedirler. Bu nedenle, bu grup antibiyotikler serum farmakokinetiklerinin her zaman antimikrobiik etkinlik hakkında iyi göstergeler olamayacağı yönünde klinisyenler açısından önemli birer örnektirler. Öte yandan, sadece hücre içi yoğunlaşabilme özelliği de ilacın etkinliğine işaret etmemektedir. Milatovic (49), fagosite olmuş *Staphylococcus aureus*'a karşı eritromisin, roxithromycin ve azithromycin in intrafagositik etkinliklerini karşılaştırmış, azithromycin'in stafilokokların hücre içi proliferasyonlarını önlediğini gözlemiştir. Bütün bunlara genel olarak bakıldığında, henüz, fagosit-mikroorganizma-antibiyotik etkileşimlerinin sonuçlarının tam olarak açıklığa kavuşturulamadığı anlaşılmakta ve hücre içi infeksiyonların tedavisinde klinik deneyimlerin önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Makrolidler RNA'ya bağımlı protein sentezini inhibe ederler. Bakterilerin 70S ribozom ünitesinin 50S komponentlerine dönüşümlü olarak bağlanırlar ve P-alanını bloke ederler. Bu süreç ise transpeptidasyon ve/veya translokasyonda bozulmaya yolaçar (78). Kloramfenikol ya da linkomisin varlığında bağlanma alanı için yarışma makrolidlerin aktivitesi bakımından antagonistiktir. İlacın yoğunluğu, mikroorganizmanın türü, büyüme fazı ve inokulum yoğunluğuna bağlı olarak makrolidler bakteriyostatik ya da bakterisidal etki gösterebilirler.

Yeni makrolidler de, genel olarak, eritromisinin etkili olduğu infeksiyonlar spektrumunda uygulanma alanı bulmaktadırlar. Duyarlı organizmalarla oluşmuş üst ve alt solunum sistemi infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile genital sistem infeksiyonlarında kullanılabilirler. Ayrıca, hayvan modelleri ve in-vitro çalışmalarla da *Toxoplasma*, *Legionella*, *Haemophilus* ve *Campylobacter* türlerine yüksek etkinlik gösterdikleri saptanmış, yine, kimi üyelerinin *Mycobacterium* ve *Borrelia* türlerine karşı da etkinlik gösterebildikleri belirlenmiştir.

14 ÜYELİ MAKROLİDLER

Roxithromycin

Temel farmakokinetik parametrelere ilişkin veriler Tablo 1'de görülmektedir. Dokular ve beden sıvılarına yoğun olarak dağılır ve duyarlı bakterilerin MIC₉₀ değerlerinin üzerinde yoğunluklara ulaşır. 150 mg/lık bir dozdan 6 saat sonra roxithromycin'in akciğer dokusundaki doruk yoğunluğu 5.6 mg/L'dir (79). Bronkoalveolar lavaj hücrelerindeki yoğunluğu ise plazma düzeylerinin 2 katına, epitelyal sıvıların ise 10 katına ulaşmaktadır (8). Yine, 150 mg/lık

Tablo 1. Yeni makrolidlerin eritromisinle karşılaştırmalı farmakokinetikleri.

	Oral doz mg	Cmax mg/L	Tmax h	T1/2 h	AUC mg/L/h	Nötrofil IC/EC
Erythromycin	500	0.9-1.4	2-4	1.6	2.9	10-13
Roxithromycin	150	6.8	0.6	8.4	70.8+20*	-
Roxithromycin	400	12-24	1.6	13.2	227.2*	30
Flurithromycin	500	1.2-2	1-2	8	16	-
Clarithromycin	400	2.14	1.7	4.7	17	9
Dirithromycin	500	0.15-0.6	5.0	20-50	2.5	-
Azithromycin	500	0.4	2.0	11-14	4.5	79
Josamycin	400	0.33	0.77	1.51	0.91	20
Miokamycin	500	2.7-3	0.56	0.83	-	-
Rokitamycin	300	0.5	-	-	0.9	-

*: 0-48 saat; Cmax: Doruk yoğunluk; Tmax: Serumda doruk yoğunluğa erişilen süre; T1/2: Yarı ömür; AUC: Serum yoğunluk-zaman eğrisi altındaki alan; IC/EC: Hücreiçi/hücre dışı yoğunluk oranı; h: saat olarak süre.

oral doz sonrasında balgam/serum yoğunluk oranı 4-8 saatte 1.54 ± 0.32 ; 10-24 saatte de 1.63 ± 0.24 olarak saptanmıştır (69). Öte yandan, Puri ve Lassman (61), postpartum dönemde anne sütünde roxithromycin'in % 0.05'den daha azının bulunabildiğini saptamışlardır. Bu nedenle, roxithromycin emziren annelerin çocuğuna klinik olarak önemli bir etkiye bulunmayacak ve güvenli kullanımı olanaklı olacaktır. Roxithromycin'in farmakokinetik profili, bebek ve çocuklarla yaşlılarda da erişkinlerinkine benzemektedir. Bu nedenle, doz ayarlaması gerekmez (82). Yine, kronik böbrek yetmezliklerinde (80) ve alkolik sirozlu hastalarda (45) farmakokinetik parametrelerde önemli değişimler gözlenmediğinden bu gibi hastalık durumlarında da doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak uzun süreli tedavilerde yarı ömür iki katına uzayabildiğinden sirotik hastalarda günde bir kez 150 mg'lık dozla tedaviyi sürdürmek uygun olacaktır.

Roxithromycin'in antibakteriyel in-vitro spektrumu eritromisininkine benzemektedir (Tablo 2,3). Metisiline dirençli olanlar dışındaki *S. aureus* suşları roxithromycin'e duyarlıdır (14, 21). *S. epidermidis*'e ise eritromisinden daha az etkilidir. Grup A,B ve C streptokoklar ile *Streptococcus pneumoniae*'ya etkili, ancak Grup G streptokoklarla enterokoklara etkisizdir (82).

Tablo 2. Eritromisine in-vitro duyarlılıklar (75a).

Bakteri	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Sınırlar	Ortalama
<i>S.pneumoniae</i>	0.001-0.2*	0.05
<i>S.pyogenes</i>	0.005-0.2	0.04
<i>S.viridans</i>	0.02-3.1*	0.06
<i>S.aureus</i>	0.005->100	0.4
<i>S.epidermidis</i>	0.2->100	0.6
<i>C.diphtheriae</i>	0.006-3.1*	0.002
<i>C.perfringens</i>	0.1-6*	0.8
<i>L.monocytogenes</i>	0.1-0.3	0.2
<i>B.pertussis</i>	0.02-1.6	0.3
<i>N.gonorrhoeae</i>	0.005-0.4*	0.1
<i>N.meningitidis</i>	0.1-1.6	0.4
<i>H.influenzae</i>	0.1-6	3.1
<i>C.jejuni</i>	0.05->50	0.2
<i>B.fragilis</i>	0.1->100	0.25
<i>L.pneumophila</i>	0.06-0.5	0.1
<i>M.pneumoniae</i>	0.001-0.02	0.005
<i>C.trachomatis</i>	0.1-0.5	0.1
<i>B(M).catarrhalis</i>	0.03-0.125	0.07

* Kimi klinik izolatlar daha dirençlidirler.

Tablo 3. Yeni makrolidler ve eritromisinin toplu karşılaştırmaları.

Makrolid	İn-vitro etkinlik (Eritromisine göre)	İnsanda Farmakokinetik
Roxithromycin	Benzer	Serum doruk yoğunlukları yüksek, yarı ömrü 12 saat
Flurithromycin	Benzer	Yüksek doku yoğunluğu, yarı ömrü 8 saat
Clarithromycin	Gram pozitifler ve Legionella türlerine karşı gelişkin etkinlik	Plazmada yüksek doruk yoğunlukları
Dirithromycin	Benzer	Günde bir kez uygulama, yüksek doku yoğunluğu
Azithromycin	Gram negatiflere karşı etkinlik	Günde bir kez uygulama, yüksek doku yoğunluğu
Josamycin	Benzer	Teofilin klirensini baskılamaz, tonsil dokusuna, gözyaşına ve subretinal sıvıya iyi penetre olur
Miokamycin	Legionella ve Mycoplasma türlerine etkinlik	Yetersiz veri
Rokitamycin	Legionella ve Mycoplasma türlerine etkinlik	Yetersiz veri

Moraxella (Branhamella) catarrhalis (beta-laktamaz üretenler de dahil olmak üzere) üzerine güçlü bir inhibitör etki gösterir. *Legionella* türlerine eritromisininkine benzer derecede etkilidir. *Campylobacter* türlerine karşı ise in-vitro olarak eritromisinden daha az etkilidir. *Gardnerella vaginalis* ile *Haemophilus ducreyi* roxithromycin'e ileri derecede duyarlıdır. *H. influenzae*'ya karşı ise değişik düzeylerde etkinlik gösterir. *Enterobacteriaceae* ailesine, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Providencia stuartii*, *Salmonella enteritidis* ve *Shigella* türlerine karşı ise inaktiftir (82).

Anaeroplardan *Bacteroides oralis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides ureolyticus*, *Eubacterium* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces* türleri ve *Bifidobacterium* türleri roxithromycin'e duyarlı, *Clostridium* türleri, diğer *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri ve *Veillonella* türleri ise genellikle dirençlidirler (82).

Roxithromycin, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Ureaplasma urealyticum* üzerine eritromisinle eşdeğer etkinlik gösterir (82). *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR)'la yapılan duyarlılık testlerinde en etkin olarak roxithromycin bulunmuştur (10). Diğer taraftan roxithromycin, *Helicobacter pylori*'ye karşı da etkin bir ilaç olarak görünmektedir (25, 32).

Genel olarak eritromisine dirençli bakteri suşları roxithromycin'e de dirençlidirler.

Bütün bu çalışmalardan çıkan sonuç, roxithromycin'in in-vitro koşullarda eritromisine bir üstünlüğü olmadığı yönündedir. Ancak farmakokinetik özellikleri bu makrolidi eritromisine üstün kılmaktadır.

Flurithromycin

Oral 500 mg'lık tek bir dozdan sonra serumdaki ortalama doruk yoğunluğu 1.2-2 mg/L'ye ulaşır. Yarılanma ömrü 8 saattir. Dokularda da etkin yoğunluklara ulaşır: Akciğerlerde 5.3 mg/kg, kemik dokusunda 1.4 mg/kg, yumuşak dokuda 1.1 mg/kg ve perikard sıvısında ise 3.0 mg/L olmak üzere dağılır. Öteki farmakokinetik parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir (2,5).

In-vitro antibakteriyel etkinlik spektrumu eritromisininkine benzer; stafilokoklar, streptokoklar, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e karşı etkinliği streptomisininkine eşdeğerdir (26,33,54).

Clarithromycin

Yaklaşık % 55'lik bir biyoyararlanım oranı ile gastroentestinal sistemden hızla absorbe edilir ve mide asidine dayanıklıdır. Besinler absorpsiyonunu etkilemez. Doruk yoğunluğa erişme süresi 250 mg dozda 1 saat, 500 mg dozda ise 2 saattir (53). İnsanlarda clarithromycin'in başlıca metabolik yolu halkanın 14 nolu pozisyonundaki hidroksilasyonla n-metilasyonudur ve bu metabolit de asıl bileşik kadar etkindir (17). Hem clarithromycin hem de onun 14-hidroksi metaboliti için steady state doruk serum yoğunluğunu elde etmek yaklaşık 5 dozluk bir uygulamayı gerektirmektedir (52). Böbrek işlevleri normal olan bireylerde clarithromycin ve onun 14-hidroksi metabolitinin yarı ömürleri 500 mg'lık bir dozdan sonra sırasıyla 5 ve 7 saattir. Böbrek işlevleri bozuldukça serum yarı ömürleri, yine sırasıyla, 7.7 ve 14 saate çıkar. Kreatinin klirens 30-80 ml/dak düzeylerinde clarithromycin yarı ömrü 12 saattir ve kreatinin klirensin 30 ml/dak'nın altına düşmesi halinde bu süre 32 saate kadar uzamaktadır (52). 14-hidroksi metabolitin yarı ömrü ise, bu durumda, 47 saati bulmaktadır.

Böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda, yukarıdaki nedenlerle, dozun azalması gerekecektir ve yine aynı nedenle yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğerin bozukluğu ise clarithromycin ve metabolitinin farmakokinetiklerini değiştirir; daha az metabolit oluşur ve asıl bileşiğin böbreklerden klirensi artar. Karaciğeri bozuk hastalarda değişikliğe uğramamış clarithromycin'in steady state düzeyleri sağlıklı bireylerinkine benzer. Bu yüzden eğer böbrek işlevleri normale ilaç dozda değişiklik yapılmaksızın uygulanabilir.

Dokulara dağılımı iyidir. 250 mg oral doz sonrasında 4 üncü saatte doruk yoğunluklara eriştiği burun mukozasında 8.32±2.57 mg/kg düzeyinde, tonsillerde ise 6.47±2.80 mg/kg düze-

yinde bulunur. 500 mg'lık bir dozdan sonra yine 4 üncü saatte akciğerlerdeki düzeyi 17.47±3.29 mg/kg dır (24).

Clarithromycin, *H. influenzae* dışındaki solunum sistemi patojenlerinin çoğunu 0.25 mg/L'lik bir MIC sınırının altında inhibe etmektedir (9,33). Eritromisinle karşılaştırıldığında, clarithromycin, *S. pyogenes*'e karşı iki kat etkindir; 14-hidroksi metaboliti ise eritromisinle eşdeğer etkinlik gösterir. Clarithromycin *M. catarrhalis*'i eritromisin MIC'lerine benzer yoğunluklarda inhibe eder; ancak, *L. pneumophila* ve *C. trachomatis*'e karşı 8 kat daha etkindir. Anaerobik türlere karşı ise eritromisininkine benzer etkinlik gösterir.

Öte yandan Hardy ve ark. (34) clarithromycin ve onun insan metaboliti olan 14-hidroksi metabolitinin birlikte *H. influenzae* için belirlenen MIC'lerinin, her bir bileşiğin tek başına MIC'leriyle karşılaştırıldığında 2-4 kat azaldığını göstermişlerdir. Diğer çalışmalar da benzeri sonuçları vermiştir (11,55). Bu sonuçlar, tek başına clarithromycin'le yapılan rutin in-vitro duyarlılık testlerinin, insanlarda *H. influenzae*'ya karşı clarithromycin'in etkinliği hakkında sağlıklı yoruma ulaştırmayacağını göstermektedir.

Clarithromycin, *S. aureus* ve *S. pyogenes*'e karşı, eritromisine benzer şekilde, bir postantibiyotik etki oluşturur; ancak, bu süre eritromisininkinden 3 kat daha uzundur (52).

Dirithromycin

Serumdaki düşük yoğunluklara karşı yüksek doku yoğunluklarına ulaşabilen dirithromycin'in serum yarı ömrü 20 -50 saat arasında değişmek üzere uzundur. Dokularda ise yarı ömrü 20 saat kadardır. Uygulamadan 5-10 saat sonra yüksek doku yoğunluklarına ulaşır. Tek bir 500 mg'lık oral uygulamadan sonra en azından 24 saat süre ile erişilen doku düzeyleri duyarlı organizmalar için etkili MIC değerleri içinde kalmaktadır. Tonsiller, akciğerler, burun mukozası ve prostat dokusunda ulaşılan yoğunluklar düzenli olarak 1 mg/kg'dan fazladır (40).

Dirithromycin, erythromyclamine'in ön bileşiğidir ve Dirithromycin'in oral uygulamasından sonra gastroentestinal sistem ve serumda önemli miktarlarda erythromyclamine oluşur. Bu nedenle hem ön bileşiğin (dirithromycin) hem de onun metabolitinin (erythromyclamine) güçleri bileşiğin in-vivo gücünün belirlenmesinde gözönüne alınmalıdır (16).

Kanser hastalarından elde edilen 334 Gram pozitif bakteri karşısında test edilen dirithromycin'in beta-hemolitik streptokoklara ve *S. pneumoniae*'ya karşı çok etkin olduğu; penisilin ve metisiline duyarlı *S. aureus*, *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes* ve *C. jeikeium*'a karşı ise orta derecede etkin olduğu belirlenmiştir (70). Eritromisine dirençli organizmler dirithromycin'e de dirençli bulunmuşlardır.

Enterobacteriaceae'lar, *Campylobacter* ve *H. influenzae* gibi Gram negatif bakterilere karşı ise en az eritromisin kadar, kimi kez de onun 2 katı kadar etkindir (16). Yine, dirithromycin, *Bordetella pertussis*'e karşı eritromisine göre 4 kat daha etkin bulunmuştur (40).

15 ÜYELİ MAKROLİDLER

Azithromycin

500 mg tek oral dozdan sonra, biyoyararlanım % 37 dolayındadır ve 0.4 mg/L'lik bir doruk yoğunluğa ulaşır. Değişik çoğul doz uygulamalar (ilk gün 2x250 mg, sonra 9 gün günde 250 mg veya ilk gün 2x500 mg, sonra 5 gün günde 500 mg gibi) ise doruk serum yoğunluklarında hafif yükselmeler sağlarlar. Proteine bağlanma 0.02 mg/L'de % 50, 0.5 mg/L'de ise % 12'dir. Azithromycin'in doku yoğunlukları serum yoğunluklarına göre çok daha fazladır. Oniki saat ara ile verilmiş 250 mg'lık iki dozdan sonra azithromycin yoğunlukları tonsillerde, prostatda ve bir çok dokuda 3 mg/kg düzeyini aşmaktadır. Prostatda yarı ömrü 2.3 gün, tonsillerde ise 3.2 gündür (22).

Serumda azithromycin'in yarı ömrü ölçüm örneklerinin alınma aralıklarına bağlıdır. Tek dozluk oral uygulamadan ya da çoğul oral doz uygulamasının son dozundan 8 ile 24 saat arasında örneklemede yarı ömür 11-14 saat arasında değişmektedir. Beşyüz mg'lık tek damar içi dozluk uygulamadan 24-72 saatler arasında alınan örneklerde ise yarı ömür 35-40 saat ol-

maktadır (22). Azithromycin, asitlerin varlığına eritromisinden çok daha fazla dayanıklıdır (18).

Azithromycin fagositik hücreler içerisinde büyük oranda yoğunlaşabilmektedir. İki saatlik bir enkübasyon sonrasında azithromycin'le sağlanan hücreiçi/hücre dışı oran insan PMN'leri ile 79, murine PMN'leri ile ise 39'a ulaşmaktadır (29). Azithromycin, fagosit kökenli bakterisidal etkinliği azalmaz. Hücre içinde saatler boyu kalabilir, bu kalış ilaç hücre dışı ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra bile sürer. Ancak, hücreden ilacın release'i *S. aureus* fagositozuyla artar. İn-vivo koşullarda, fare deneylerinde, 50 mg/Kg'lık bir oral dozdan 20 saat sonra periton sıvısında 0.05 mikrogram azithromycin saptanmıştır. Caseinate ile oluşturulmuş PMN infiltrasyonu sonrasında periton boşluğundaki azithromycin miktarında 6 kata ulaşan artış gözlenmiştir ki, yine bunun büyük bölümü hücre içindedir. Bu nedenle, azithromycin'in bu hücreler tarafından uptake'i, transport'u ve daha sonraki release'i, fagositlerin etkin ilacı infeksiyon alanına taşıyabileceklerini göstermektedir (29).

Azithromycin'in *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'e karşı öldürme (killing) kinetiklerinin ölçümü ile 8 saatlik enkübasyonda sınırlı bir bakterisidal etkinlik (> % 90 ölüm); ancak 24 saatlik bir enkübasyon sonunda ise tam bir bakterisidal etkinlik (> % 99.9 ölüm) geliştiğini göstermiştir (67,83). Bu sonuçlar, *S. pneumoniae* ile burun içi infeksiyonu, *K. pneumoniae* ile akciğer infeksiyonu ve *H. influenzae* ile ortakulak infeksiyonu oluşturulan deneysel modellerle de desteklenmiştir (66). Bu in-vivo bakterisidal etkinlik, azithromycin'in insan ve hayvanlarda kalıcı yüksek doku yoğunlukları oluşturabilme özelliği ile açıklanabilir.

Azithromycin, hemolitik streptokokların (Grup A,B,C,F ve G) büyük çoğunluğunu 0.5 µg/ml'den küçük değerlerde inhibe eder; % 50 inhibisyon ise 0.12 µg/ml'de sağlanır (53). *S. pneumoniae* ve *E. faecalis*'e karşı ise eritromisininkine benzer bir etkinlik gözlenir. Eritromisine dirençli streptokoklar azithromycin'e de dirençlidirler. Azithromycin, viridans streptokoklara karşı eritromisinden daha az etkindir; ancak, *S. mutans*, *S. salivarius* ve *S. sanguis*'i 1 mg/ml'den daha az yoğunluklarda inhibe eder (53). Azithromycin'in metisiline duyarlı stafilokoklara etkisi ise eritromisininkine benzer; metisiline dirençli stafilokokların büyük bir bölümü eritromisine dirençlidir ve azithromycin'le de benzer sonuçlar alınır.

Azithromycin, *H. influenzae*'ya karşı eritromisinden çok daha fazla etkinlik gösterir (29,30,47). Azithromycin, *H. influenzae*'ya karşı eritromisinden ve roxithromycin'den 4-8 kat daha etkin bulunmuştur ve MIC değerleri 0.06-1 mg/L düzeyindedir.

L. pneumophila üzerine de mükemmel bir etkinlik saptanmıştır ve elde edilen MIC değerleri 0.06-0.08 mg/L düzeyindedir (19,20,29).

Kitiz ve ark. (41), endokardit nedeni olan Gram negatif çomaklar, gastroentestinal patojenler, non-fermentatif Gram negatif çomaklar ve anaerobik bakterilere karşı azithromycin'in etkinliğini eritromisin ve roxithromycin'le karşılaştırılarak araştırılmışlardır. Azithromycin, endokardit nedeni olan patojenlere karşı eritromisinden 1-8 kat daha az, roxithromycin'den ise 2-32 kat daha az MIC₉₀ değerleri vermiştir. Çoğu gastroentestinal patojenler için ise azithromycin ile elde edilen MIC'ler 4 mg/L ya da daha küçük olmuştur. Non-fermentatif Gram negatif çomaklar ve anaeroplara karşı ise her üç makrolidin etkisi zayıf olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, azithromycin, bu çalışmada test edilen bakteri türlerinin çoğuna karşı eritromisin ve roxithromycin'den 4-16 kat daha etkindir (41).

Öte yandan, azithromycin'in çeşitli sınırlı ya da genel infeksiyon modellerinde *F. necrophorum* (27), *B. burgdorferi* (38), *L. pneumophila* (20) ve *T. pallidum* (46) üzerine etkin olduğu gösterilmiştir. Yine, *S. enteritidis* için MIC₉₀ 4 mg/L (67), *S. typhi* için ise MIC₉₀ 8 mg/L olarak (48) bildirilmiştir. Ancak *S. enteritidis* ile deneysel infeksiyonda Azithromycin'in hem profilaktik hem de tedavi amaçlı uygulamalarda plazma yoğunlukları MIC değerlerinin altında olmasına karşın başarılı olduğu gösterilmiştir (28). Azithromycin, bu sonucu, dokularda MIC değerlerinin üzerinde yoğunlaşabilmesiyle sağlamaktadır. Yine aynı çalışmada (28), *S. aureus* ve *E. coli*'lerle oluşturulmuş sınırlı infeksiyonlarda ve yine *S. aureus*-*B. fragilis* karmaşyla oluşturulan mikst infeksiyonlarda azithromycin başarılı bulunmuştur. Bu bulgular, konağın fagositik hücrelerinin azithromycin'i infeksiyon alanına taşıyabileceği görüşünü (29) desteklemektedirler.

Azithromycin, diğer cinsel ilişki ile bulaşan infeksiyonlar yanında özellikle klamidya infeksiyonları açısından etkinlik gösterebilmektedir (44,72,75,76,84). *C. trachomatis* için MIC değerleri 0.064-0.25 mg/L düzeyinde saptanmıştır.

Azithromycin'in MIC değerleri 17-94 µg/ml ve test edilen her bir suş için bakterisidal değerlerin 64 µg/ml'nin üzerinde olan düzeylerde olmak üzere *Mycobacterium avium* kompleksi üzerine etkin olduğu (37) ve infekte insan makrofajları kültüründe inhibisyon ya da öldürmenin tümör nekroz faktörüyle kombine edildiğinde arttırıldığı gösterilmiştir (4).

Öte yandan, azithromycin'in antiamebik etkinliği olduğu da gösterilmiş ve tedavide kullanılabileceği ileri sürülmüştür (65).

16 ÜYELİ MAKROLİDLER

Josamycin

Sadece oral yoldan kullanılır ve gastroentestinal sistemden iyi absorbe olur. Josamycin propionate beyaz iğne benzeri kristal toz halindedir. Bu tozdan şurup hazırlamak üzere yararlanılır ve 1 g'ında josamycin olarak 100 mg'lık bir güce sahiptir. Josamycin propionate josamycinle aynı antibakteriyel spektruma sahiptir; ancak, antibakteriyel gücü ondan biraz daha azdır (71).

Baz josamycinin absorpsiyonu yiyeceklerle gecikmeye uğramaktadır. Josamycin propionate'ın biyoyararlanımı ise yemek yeme olayından sonra üç kat artmaktadır (36).

Strausbaugh ve ark. (77), josamycin ve eritromisin'in farmakokinetiklerini 21 gönüllü üzerinde yaptıkları bir çalışmada karşılaştırmışlar ve her iki ilacın benzer plazma yoğunluklarına ulaştıklarını bulmuşlardır. 400 mg'lık tek bir doz josamycin 0.77 saatlik bir sürede 0.33 mg/l'lik bir doruk yoğunluk sağlar (74). Bir buçuk gram oral baz josamycin dozundan 6 saat sonra verilen 0.5 g'lık ek bir dozdan sonra 1.5 saatte ulaşılan doruk serum yoğunluğu 5.0 ± 1.37 mg/L olmuş; yarılanma ömrü ise 2.59 saat olarak belirlenmiştir (73).

Josamycin bronş sekresyonlarına iyi penetre olur (35, 57); balgamda yüksek yoğunluklara erişir, balgam/serum yoğunlukları oranı 0.2-0.3 dolaylarındadır (23). Josamycin, tonsil dokusuna, gözyaşına ve subretinal sıvıya da iyi penetre olur (7). Gözyaşı ve subretinal sıvıda operasyon öncesi gün 4 saatte bir 500 mg ve operasyon günü bir kez verilen 1000 mg'lık josamycin dozlarında, sırasıyla, 2.3 ± 0.36 µg/ml ve 8 ± 1.06 µg/ml ortalama düzeylerde josamycin saptanmıştır ki, bu düzeyler son oral dozdan 6-8 saat sonraya dek korunmakta ve yine bu düzeyler postoperatif endoftalmit nedeni olabilen mikroorganizmaların çoğunun MIC değerlerinden yüksek olarak görülmektedir. Tonsillektomi yapılacak hastalarda da 500 mg'lık tek doz josamycin'le tonsillerde ortalama olarak 14.7 ± 5.05 µg/ml'lik düzeyler sağlanır; bu düzeyler de *H. influenzae* da dahil olmak üzere yine tonsillit ve farenjit etkeni olabilen bir çok bakteri türü için MIC değerlerinden yüksektir.

Öte yandan, josamycin, uzun kemikler ile çene kemiğinde ve prostat dokusunda yüksek yoğunluklara ulaşır (58).

Josamycin'in köpeklerde eritromisine göre entestinal motilite üzerine daha az etkili olduğu (62,63) ve insanlar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir (60,77). Josamycin'in eritromisinden ayrılan özelliklerinden biri de teofilin klirensini baskılamamasıdır (59) ve bu nedenle teofilin alan bir hastada makrolid kullanımı endike olduğunda seçilecek ilk ilaçtır (12).

Josamycin karaciğerde metabolize edilir ve başlıca safra ile çıkartılır. İdrarda ilacın % 20'sinden daha azı etkin biçimiyle çıkartılmaktadır (58). Parankimal karaciğer hastalıklarında doruk yoğunluklar sağlıklılara göre daha az olmakla birlikte her iki grupta serum yarılanma ömrü açısından önemli bir ayrım yoktur (3). Yaşlılık ise yarı ömürde önemli artışlara neden olur ve doz ayarlamasını gerektirmektedir (58).

Josamycin için PMN ya da monositlerde hücreiçi/hücre dışı yoğunluk oranı 13-20 arasında bildirilmiştir (42).

Josamycin'in antimikrobik etkinlik spektrumu eritromisininkine benzer. Bir çalışmada (85), josamycin, klinik örneklerden soyutlanan *S. aureus* suşlarının % 97'sini inhibe etmiştir. Yine aynı çalışmada, *S. pneumoniae* suşlarının tümünü inhibe etmiş ve MIC değerleri *S. au-*

reus için olanından 10-20 kat daha düşük olmuştur. *S. pyogenes* suşları (serogrup A ve B) da benzer, düşük MIC değerlerinde tümüyle inhibe olmuştur. *E. faecalis* suşlarının ise % 93'ü inhibe olmuştur. *H. influenzae* serotip b suşlarının ise % 80'i josamycin ile inhibe olmuş; öte yandan, josamycin, *B. pertussis* suşlarının % 79'u üzerine etkili bulunmuştur. Yine, eritromisine benzer şekilde, bütün *L. pneumophila* suşlarını inhibe etmiştir.

Klinik örneklerden elde edilen 600 anaerob bakteri ile yapılan bir başka çalışmada ise josamycin suşların % 89'u üzerine etkili olmuştur (13). Bu çalışmada josamycin, diğer makrolidlere göre, *B. fragilis* üzerine en etkin ilaç olarak bulunmuş ve bu bakteri suşlarının büyük çoğunluğu için MIC değeri 2 mg/L olarak belirlenmiştir.

Öte yandan, josamycin, *Rickettsia rickettsii* ve *R. conori*'ye karşı in-vitro olarak incelenmiş ve benekli humma tedavisinde kullanılabileceği anlaşılmış (64); yapılan klinik çalışmalarla da Akdeniz benekli hummasında, özellikle gebe kadınlarla tetrasiklinlere allerji öyküsü olanlarda iyi bir ikinci seçenек ilaç olabileceği gösterilmiştir (1).

Miokamycin

İnsandaki farmakokinetikleri hakkında İngiliz diliyle yayın yapan dergilerde yayınlanmış yeterli veri yoktur. Diğer yeni makrolidlerde olduğu gibi oral yoldan verilmesinden sonra yüksek doku ve serum düzeyleri elde edildiği bildirilmektedir (16).

In-vitro olarak, genellikle, rokitamycin'den daha az etkindir (33), bir çok aerob bakteriyeye karşı eritromisinden daha az etkin; ancak, *Legionella* türleri ve anaerob bakteriler üzerine daha fazla etkindir (33,43,81). *Chlamydia* ve *Ureaplasma* türleri üzerine eritromisininkine eşdeğer etkinlik gösterirken, *M. hominis*'e karşı eritromisinden çok daha etkindir (68).

Rokitamycin

Rokitamycin'in farmakokinetikleri hakkında da ulaşabildiğimiz veriler az sayıdadır. Rokitamycin'in de tablet ve sulandırılarak kullanılan şurup şekilleri vardır (40). Şurup şekli ile tablet şekliyle elde edilenin % 85'i oranında serum düzeyleri elde edilir. Rokitamycin ile yüksek serum ve doku düzeyleri elde edildiği bildirilmiştir (16). İnsanda dört ayrı komponente metabolize olmaktadır.

Motohiro ve ark (51), insan dışındaki bakteri florası üzerine rokitamycin'in etkisini incelemişler ve 7 gün süreyle günde 3 kez 200 mg'lık dozlarda verilen rokitamycin'in *Enterobacteriaceae* üzerine belirgin bir etkisi olmadığını saptamışlardır. Üçüncü ve 7. günlerde *Pseudomonas* türlerinde geçici bir sayı artışı belirlenmiştir. Yine, anaeroplara ortalama sayısından da belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir.

Rokitamycin, çoğu bakterilere karşı josamycinden 2 kat fazla, eritromisinden ise 2 kat daha az etkin bulunmuştur. Öte yandan, *M. pneumoniae*'ya karşı eritromisinden 4 kat daha fazla etkindir (16).

Rokitamycin'in başlıca özelliği olarak *S. aureus* suşları üzerine bakterisidal etkili olması bildirilmektedir (16). Yine, özellikle *L. pneumophila* ve *M. pneumoniae*'ya karşı etkinliğinin altını çizen yayınlar vardır (40). Öte yandan, Miyake ve ark. (50), klinik örneklerden izole edilmiş 100 *C. jejuni* suşunun rokitamycin ve diğer oral antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlılıklarını araştırmışlardır. Rokitamycin, fosfomycin ve tetrasiklinlerden daha yüksek antibakteriyel etkinlik gösterirken etkinliği eritromisin ve klindamisine eşdeğer bulunmuş, kinolonlara göre ise daha az etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

SONUÇ

In-vitro etkinlik spektrumları çoklukla eritromisininkine paralel olmakla birlikte yeni makrolidler üstün farmakokinetik özellikleri nedeniyle in-vivo daha etkin olmalarının yanı sıra yan etkilerinin daha az olmasıyla da dikkati çekmektedirler. Görünen odur ki, önümüzdeki yıllarda, hekimler bunca çok antibakteriyel ilaç arasında yeni makrolidlerin endikasyonlarını belirlemek için zorlu bir uğraş vermek durumunda olacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Bella F, Font B, Uriz S, Munoz T, Espejo E, Traveria J, Serrano JA, Segura F: Randomized trial of doxycycline versus josamycin for mediterranean spotted fever, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 937 (1990).
2. Benoni G, Cuzzolin L, Leone R, Consolo U, Ferronato G, Bertrand C, Puchetti V, Fracasso ME: Pharmacokinetics and human tissue penetration of flurithromycin, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1875 (1988).
3. Bergan T, Tolas P, Oydvin B: Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin, *Pharmacology* 8: 336 (1972).
4. Bermudez LEM, Young LS: Activities of amikacin, roxithromycin, and azithromycin alone or in combination with tumor necrosis factor against *Mycobacterium avium* complex, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1149 (1988).
5. Bonardi G, Del Soldato P, Lepore AM: Bioavailability of flurithromycin after PO and IV dosing in healthy volunteers, *Acta Pharmacol Toxicol* 59 (Suppl 5): 291 (1986).
6. 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).
7. Carlone NA, Cuffini AM: Antimicrobial activity in human eye, serum and tonsils following josamycin administration, *Drug Exptl Clin Res* 8: 303 (1982).
8. Chastre J, Brun P, Fourtillan JB, Soler P, Basset G, Manuel C, Trouillet JL, Gibert C: Pulmonary disposition of roxithromycin (RU 28965), a new macrolide antibiotic, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1312 (1987).
9. Chin NX, Neu NM, Labthavikul P, Saha G, Neu HC: Activity of A-56268 compared with that of erythromycin and other oral agents against aerobic and anaerobic bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 463 (1987).
10. Chirgwin K, Roblin PM, Hammerschlag MR: In vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (Chlamydia Sp. Strain TWAR), *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1634 (1989).
11. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Fourtillan JB, Girault J, Lareng MB: The activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against *Haemophilus influenzae*, determined by in-vitro and serum bactericidal tests, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 19 (1991).
12. Del Mastro S, Bertolli C, Bonino S, Privitera G: The development of josamycin in Italy, *Drug Exptl Clin Res* 9: 479 (1983).
13. Derriennic M, Reynaud AE, Courtien AL, Dubreuil L: In vitro activities of four macrolides: Josamycin, erythromycin, spiramycin and roxithromycin, against anaerobic bacteria, *Josamycin, Book Three, Proceedings Josamycin Workshop* kitabında s. 7, 15th International Congress of Chemotherapy, July 19-24, Istanbul (1987).
14. Duval J, Acar JF, Cluzel R, Soussy CJ, Kitsiz MC, Chanal M: In vitro activity of roxithromycin against hospital bacteria: regression curve, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 26 (1988).
15. Eraksoy H: Makrolidler: Eski ve yeni üyeler, *ANKEM Derg* 5: 284 (1991).
16. Fernandes PB: The macrolide revival: Thirty five years after erythromycin, *Antimicrob Newsletter* 4: 25 (1987).
17. Fernandes PB, Ramer N, Rode RA, Freiberg L: Bioassay for A-56268 (TE-031) and identification of its major metabolite, 14-hydroxy-6-O-methyl erythromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 73 (1988).
18. Fiese EF, Steffen SH: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 39 (1990).
19. Fitzgeorge RB: The effect of antibiotics on the growth of *Legionella pneumophila* in guinea pig alveolar phagocytes infected in vivo by an aerosol, *J Infect* 10: 189 (1985).
20. Fitzgeorge RB, Featherstone ASR, 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).
21. Fleurette J, Brun Y, Coulet M, Forey F: A comparison of the in vitro activity of roxithromycin and five other macrolides on staphylococci, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 13 (1988).
22. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissue, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 73 (1990).
23. Fraschini F, Braga PC, Biella G, Scaglione F, Montoli C, Scarpazza G: Pharmacokinetics and sputum levels of josamycin after single and multiple administrations in bronchopneumopathic patients, *Int J Clin Pharm Res* 3: 203 (1983).
24. Fraschini F, Scaglione F, Pintucci G, Maccarinelli G, Dugnani S, Demartini G: The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil, and lung in humans: *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 61 (1991).
25. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Garcia Garcia MI, Garcia Sanchez E, Munoz Bellido JL: In vitro activities of new oral beta-lactams and macrolides against *Campylobacter pylori*, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1650 (1989).
26. Gialdroni Grassi G, Alesina R, Bersani C, Ferrara A, Ficcia A, Peona V: In vitro activity of flurithromycin, a novel macrolide antibiotic, *Chemioterapia* 5: 177 (1986).
27. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimoehowski CR, Faiella JA, Haskel SL, Retsema JA: Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62.993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1948 (1987).
28. Girard AE, Girard D, Retsema JA: Correlation of the extravascular pharmacokinetics of azithromycin with in-vivo efficacy in models of localized infection, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 61 (1990).
29. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF: In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62.993) in phagocytic cells: Possible mechanism of delivery and release at sites of infection, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277 (1989).
30. Goldstein FW, Emirian MF, Coutrot A, Acar JF: Bacteriostatic and bactericidal activity of azithromycin against *Haemophilus influenzae*, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 25 (1990).
31. Hand WL, Boozer RM, King-Thompson NL: Antibiotic uptake by alveolar macrophages of smokers, *Antimicrob Agents Chemother* 27: 42 (1985).
32. Hardy DJ, Hanson CW, Hensley DM, Beyer JM, Fernandes PB: Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones, *J Antimicrob Chemother* 22: 631 (1988).
33. Hardy DJ, Hensley DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ, Fernandes PB: Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1710 (1988).
34. Hardy DJ, Swanson RN, Rode RA, Marsh K, Shipkowitz NL, Clement JJ: Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxylarthritis, its major metabolite in humans, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1407 (1990).

35. Harf R, Panteix G, De Montclos H, Verdier MF, Gaspar A, Leclercq M, Perrin Fayolle M: Study of the in vivo pulmonary penetration of josamycin by broncho alveolar lavage in man, *Josamycin. Book three. Proceedings Josamycin Workshop* kitabında s.11, 15th International Congress of Chemotherapy, July 19-24, Istanbul (1987).
36. Ikeda C, Kikuchi Y, Matsui H, Tachibano A: Effects of food on bioavailability of josamycin and josamycin propionate, *Josamycin, Book two* kitabında s.15, Yamanouchi Pharmaceut Co Ltd, London (1986).
37. Inderlied CB, Kolonoski PT, Wu M, Young SL: In vitro and in vivo activity of azithromycin (CP 62. 993) against the Mycobacterium avium complex, *J Infect Dis* 159: 994 (1989).
38. Johnson RC, 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).
39. Kirst HA, Sides GD: New directions for macrolide antibiotics: Structural modifications and in vitro activity, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1413 (1989).
40. Kirst HA, Sides GD: New directions for macrolide antibiotics: Pharmacokinetics and clinical efficacy, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1419 (1989).
41. Kitzis MD, Goldstein FW, Miegi M, Acar JF: In vitro activity of azithromycin against various Gram-negative bacilli and anaerobic bacteria, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 15 (1990).
42. Labro MF, 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).
43. Lacey RW, Lord VL, Howson GL: In-vitro evaluation of miokamycin: Bactericidal activity against streptococci; *J Antimicrob Chemother* 13: 5 (1984).
44. Lassus A: Comparative studies of azithromycin in skin, soft-tissue infections and sexually transmitted infections by Neisseria and Chlamydia species, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 115 (1990).
45. Lebrech D, Benhamou JP, Fourtillan JB, Tremblay D, Saint-Salvi B, Manuel C: Roxithromycin: Pharmacokinetics in patients suffering from alcoholic cirrhosis, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 63 (1988).
46. Lukehart SA, Fohn MJ, Baker-Zander SA: Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 91 (1990).
47. Maskell JP, Sefton AM, Williams JD: Comparative in-vitro activity of azithromycin and erythromycin against Gram positive cocci, Haemophilus influenzae and anaerobes, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 19 (1990).
48. Metchock B: In vitro activity of azithromycin compared with other macrolides and oral antibiotics against Salmonella typhi, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 29 (1990).
49. Milatovic D: Intraphagocytic activity of erythromycin, roxithromycin and azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 33 (1990).
50. Miyake Y, Okada M, Sasaki M, Nagasaka N, Suginaka H: In vitro susceptibility of Campylobacter jejuni to rokitamycin, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1440 (1990).
51. Motohiro T, Sakata Y, Shimada Y, Koga T, Yamashita F: Effect of TMS-19-Q (Rokitamycin), a new macrolide antibiotic, on bacterial flora in human feces, "27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 4-7 October, 1987, New York, Abstract Book" kitabında, Abstract No: 228, s.135 (1987).
52. Neu HC: The development of macrolides: Clarithromycin in perspective, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 1 (1991).
53. Neu HC, Chin NX, Saha G, Labthavikul P: Comparative in vitro activity of the new oral macrolide azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 541 (1988).
54. Nord CE, Lindmark A, Persson I: Comparative antimicrobial activity of the new macrolide flurithromycin against respiratory pathogens, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 71 (1988).
55. Olsson-Liljequist B, Hoffman B-M: In vitro activity of clarithromycin combined with its 14-hydroxy metabolite A-62671 against Haemophilus influenzae, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 11 (1991).
56. O'Sullivan N, Wise R: Macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics, *Curr Op Infect Dis* 3: 743 (1990).
57. Panteix G, Harf R, De Montclos H, Verdier MF, Gaspar A, Leclercq M: Josamycin in pulmonary penetration determined by broncho-alveolar lavage in man, *J Antimicrob Chemother* 22: 917 (1988).
58. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A: Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states, *Clin Pharmacokin* 16: 193 (Part I); 261 (Part II) (1989).
59. Pessayre D: Effects of macrolide antibiotics on drug metabolism in rats and in humans, *Int J Clin Pharm Res* 3: 449 (1983).
60. Privitera G, Bonino S, Del Mastro S: Clinical multicentre trial with josamycin propionate in pediatric patients, *Int J Clin Pharm Res* 4: 201 (1984).
61. Puri SK, Lassman HB: Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 89 (1987).
62. Qin XY, Pilot M-A, Thompson HH, Maskell G: Differential action of two macrolide antibiotics on pre and post prandial motility patterns, *Dig Dis Sci* 30: 788 (1985).
63. Qin XY, Pilot M-A, Thompson HH, Maskell JP: Comparison of the side effects and gastrointestinal motility observed after administration of erythromycin and josamycin to dogs, *J Antimicrob Chemother* 18: 747 (1986).
64. Raoult D, Roussellier P, Tamalet J: In vitro evaluation of josamycin, spiramycin and erythromycin against Rickettsia rickettsi and R. conorii, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 255 (1988).
65. Ravdin JI, Skilogiannis J: In vitro susceptibilities of Entamoeba histolytica to azithromycin, CP-63. 956, erythromycin, and metronidazole, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 960 (1989).
66. Retsema JA, Girard AE, Girard D, Milisen WB: Relationship of high tissue concentration of azithromycin to bactericidal activity and efficacy in vivo: *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 83 (1990).
67. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62.993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939 (1987).
68. Ridgway GL, Mumtaz G, Gabriel G, Oriol JD: The activity of miokamycin (MOM) against Chlamydia trachoma-

- tis and mycoplasmas in vitro, *J Antimicrob Chemother* 12: 511 (1983).
69. Rimoldi R, Mangioratti P, De Rose V, Nonis A, Bertoletti R, Grassi GG: Penetration of roxithromycin into bronchial secretions, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 74 (1988).
 70. Rolston KV, Ho DH, LeBlanc B, Bodey GP: Comparative in vitro activity of the new erythromycin derivative dirithromycin against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 30 (1990).
 71. Sanbe P, Murakami A, Kobayashi K, Keiichiro J: Therapeutic results of josamycin dry syrup in otorhinolaryngeal infection, "Josamycin. Book One" kitabinda s.105, Yamanouchi Pharmaceut Co Ltd, London (1985).
 72. Scieux C, Bianchi A, Chappey B, Vassias I, Perol Y: In vitro activity of azithromycin against Chlamydia trachomatis, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 7 (1990).
 73. Shefton AM, Maskell JP, Kerawala C, Cannell H, Seymour A, Sun Z-M, Williams JD: Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteremia following dental extraction, *J Antimicrob Chemother* 5: 975 (1990).
 74. Shiiki K, Sakamoto M: Penetration of antimicrobial agents into saliva (Clinical application as a therapeutic drug monitoring method), "Progress in Chemotherapy. Antimicrobial Section, Vol 1" kitabinda s.211, 15th International Congress of Chemotherapy, 19-24 July, Istanbul (1987).
 75. Slaney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R: In vitro activity of azithromycin, erythromycin and norfloxacin against Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi, and Chlamydia trachomatis, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 1 (1990).
 - 75a. Steigbigel NH: Erythromycin, lincomycin, and clindamycin, "GL Mandell, RG Douglas Jr, JE Bennett (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, Third edition" kitabinda s.308, Churchill Livingstone, New York (1990).
 76. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinnsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC: Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 109 (1990).
 77. Strausbaugh LJ, Bolton WK, Dilworth JA, Guerrant RL, Sande MA: Comparative pharmacology of josamycin and erythromycin stearate, *Antimicrob Agents Chemother* 10: 450 (1976).
 78. Tejedor F, Ballesta JPG: Components of the macrolide binding site on the ribosome, *J Antimicrob Chemother* 16 (Suppl A): 53 (1985).
 79. Tremblay D, Mignot A, Couraud L, Saux MC, Manuel C: Concentrations of roxithromycin in lung tissue after repeat dosing, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 73 (1988).
 80. Tremblay D, Verger C, Saint-Salvi B, Robinet D, Manuel C: Pharmacokinetics of roxithromycin in chronic renal insufficiency, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 61 (1988).
 81. Yoshida T, Watanabe T, Shomura T, Someya S, Okamoto R, Ishihara S, Miyauchi K, Kazuno Y: Bacteriological evaluation of midecamycin acetate and its metabolites, *Jpn J Antibiot* 35: 1462 (1982).
 82. Young RA, Gonzales JP, Sorkin EM: Roxithromycin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy, *Drugs* 37: 8 (1989).
 83. Yourassowsky E, van der Linden MP, Lismont MJ, Crokaert F, Glupczynski Y: Rate of bactericidal activity for Branhamella catarrhalis of a new macrolid, CP-62. 993, compared with that of amoxicillin-clavulanic acid, *Chemotherapy* 34: 191 (1988).
 84. Walls M, Kappus EW, Quinn TC: In-vitro evaluation of CP-62. 993, erythromycin, and tetracycline against Chlamydia trachomatis, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 811 (1987).
 85. Wildfeuer A, Schmalreck AF, Vanek E: Susceptibility of clinical isolates to josamycin, erythromycin and penicillin, "Josamycin. Book Two" kitabinda s.63, Yamanouchi Pharmaceut Co Ltd. London (1986).