

Makrolidler

Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.

Makrolidlerin temel sınıflaması lakton halkasının büyüklüğüne göredir (Tablo 1). Eritromisin 14 üyeli makrosiklik lakton halkası içerir. Eritromisin düşük pH karşısında stabil değildir ve ketal formasyona yol açar. Bir intestinal peptid olan motilin ile interferans sonucu gastrointestinal intoleransa neden olabilir. Sonuçta eritromisinde görülen bu dezavantajlar yeni makrolidlerin geliştirilmesini gündeme getirmiştir. Semisentetik 14 halkalı diritromisin ve klaritromisin artmış farmakokinetik etki ve aside dayanıklılığasahiptir. 15 halkalı azalid grubunda ise eritromisine 9 pozisyonunda amino grubu eklenmesi ile azitromisin geliştirilmiştir. Azitromisin eritromisine göre gram negatif mikroorganizmalara daha fazla etkilidir, ayrıca daha yüksek doku konsantrasyonu ve uzun süreli eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. 16 üyeli makrolidler örneğin josamisinin ise 14 üyeli makrolidlere göre gastrointestinal yan etkisi daha azdır.

Tablo 1. Makrolidler

14 Üyeli	15 Üyeli	16 Üyeli
Eritromisin	Azitromisin	Spiramisin
Roksitromisin		Josamisin
Klaritromisin		Midekamisin
Diritromisin		Rokitamisin
Fluritromisin		Miokamisin

İn-vitro aktivite

Makrolidlerin mikroorganizmalara karşı etkisi genel olarak birbirine benzerdir. Gram pozitif mikroorganizmalara ve hücre içi atipik mikroorganizmalara (klamidya, mikoplazma, lejyonella) etkilidirler (Tablo 2). Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans ve grup B streptokokların çoğu makrolidlere duyarlıdır. Streptokok suşlarında, özellikle makrolidlerin yoğun kullanıldığı ülkelerde makrolid direnci görülebilir. Eritromisin Moraxella catarrhalis, S. pyogenes, ve S. pneumoniae (penisilin duyarlı)'ya yüksek oranda etkilidir, fakat metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus spp. ve penisilin dirençli pnömokoklara etkisi yoktur. Eritromisine dirençli pnömokok suşları diğer makrolidlere göre dirençlidir. Eritromisin gram negatif bakterilerden Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae ve Bordetella pertussis'e etkilidir, Enterobacteriaceae ailesi ise eritromisine dirençlidir. Eritromisinin diğer etkili olduğu mikroorganizmalar; Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia spp., Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum ve bazı Riketsiya suşlarıdır.

Klaritromisinin etki spektrumu eritromisine benzerdir. S. pyogenes'e ise iki kat etkilidir. Benzer şekilde H. influenzae'ya eritromisine göre daha etkilidir. 14-hidroksi metaboliti H. influenzae'ya karşı asıl ilaca göre iki kat daha etkilidir ve birlikte sinerjistik veya aditif etki gösterirler. Klaritromisin betalaktamaz pozitif ve negatif M. catarrhalis suşlarını spektrumuna alır. Ek olarak Helicobacter pylori' enfeksiyonları tedavisinde de kullanılabilir. Ayrıca M. pneumoniae, L. pneumophila ve C. pneumoniae eritromisine göre daha düşük konsantrasyonlarda inhibe edilir. Enterobacteriaceae üyeleri ise klaritromisine dirençlidir. Klaritromisin makrolidler içinde tüberküloz dışı mikobakterilere (M. avium complex, M. chelonae, M. fortuitum ve M. chelonae) en etkili makroliddir. Cinsel yolla bulaşan hastalık neden olan C. trachomatis, N. gonorrhoeae ve U. urealyticum'a etkilidir, fakat, Neisseria türlerine etkisi azitromisine göre daha düşüktür. Klinik önemi tam bilinmemekle birlikte Toxoplasma gondii, Borrelia burgdorferi ve Babesia microti suşları in-vitro olarak klaritromisine duyarlıdır.

Eritromisine duyarlı gram pozitif koklara (S. aureus, koagülaz negatif stafilokok, S. pyogenes, S. pneumoniae, S. agalactiae) azitromisine de duyarlıdır. Azitromisinin gram negatif mikroorganizmalara karşı etkisi eritromisine göre daha fazladır. Örneğin H. influenzae, N. gonorrhoeae ve Campylobacter spp.'ye eritromisine göre 4 kat daha fazla etkilidir. Diğer makrolidlerde olduğu gibi tüm moraksella suşları azitromisine duyarlıdır. Escherichia coli, Pseudomonas spp. ve Salmonella spp. gibi bir çok aerobik gram negatif mikroorganizma eritromisine olduğu gibi diğer makrolidlere de dirençlidir. Solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinden M. pneumoniae azitromisine duyarlıdır. Legionella spp. ve C. pneumoniae'ye klaritromisine göre daha az etkilidir.

Tablo 2. Makrolidlerin Bazı Mikroorganizmalara Etkinliği (MİK₉₀)

	Eritromisin	Klaritromisin	Azitromisin
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Metisilin Duyarlı	0.25-0.50	0.12-0.25	1.0
Metisilin Dirençli	>128	>128	>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penisilin Duyarlı	0.016-0.25	0.008-0.12	0.016-0.06
Penisilin Dirençli	>32->128	>8->128	>32
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03-4.0	0.012-2.0	0.03-4.0
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grup B)	0.03-0.25	0.03-0.25	0.5
<i>Viridans streptococci</i>	0.06	0.03	16.0
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.5-2.0	0.12-2.0	4.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	2-32	2-16	0.5-4.0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.06-2.0	0.03-1.0	0.016-0.05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.25-2.0	0.25-2.0	0.15
<i>Bordetella pertussis</i>	0.03	0.03	0.06
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-32	0.25-8.0	2->32
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2->64	2->32	2->64
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.004-0.02	0.008-0.5	0.002-0.12
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.25	<0.1	0.25-2
<i>Legionella pneumophila</i>	0.5-2.0	0.25	1.0
<i>Campylobacter jejuni</i>	1.0-2.0	1.0-2.0	0.12-0.5
<i>Helicobacter pylori</i>	0.25	0.03	0.25
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0.06-0.16	0.015	0.015-0.04
<i>Mycobacterium avium</i> complex	64.0	4.0	32.0

Etki mekanizması

Linkozamidler ve streptogramin B ile yapısal olarak benzerlik gösteren makrolidler 50S bakteriyel ribozoma etki ederek peptidil transferazı inhibisyonu sonucu protein sentezini bozarlar. Elongasyon fazında peptidil transferaz RNA'nın disosiasyonunu indükler ve RNA'ya bağımlı protein sentezi baskılanır. Sonuçta bakteriyel üreme engellenir.

Genel olarak makrolidler bakteristatik antibiyotiklerdir, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterebilirler. Makrolidler belirgin postantibiyotik etkiye sahiptir. Bu özellik yeni makrolidlerde daha fazladır (Tablo 3).

Tablo 3. Makrolidlerin Postantibiyotik Etkisi (Saat)

Mikroorganizma	Eritromisin	Klaritromisin	Azitromisin
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.9-5.0	2.9-4.6	1.1-2.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.1-3.1	2.7-3.7	0.9-5.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.2-3.6	3.0-5.3	3.2-4.3
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-3.9	0.9-6.2	0.9-9.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.3-3.2	2->10	2.5-3.2

Direnç

Makrolid direnci kromozomal veya plazmid kökenli, indüklenebilir veya konstitif olabilir. Makrolid direnci üç mekanizma ile gelişir. 1-Hedef bölge değişikliği, 2-Antimikrobiyal inaktivasyon, 3-Aktif olarak ilacın dışarı atılması (efluks). Makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) grubu antibiyotiklerde görülen en önemli direnç mekanizması hedef bölge değişikliğidir. MLS_B tipi direnç plazmid veya transpozonlarla yönetilir. Erm (eritromisin dirençli metilaz) geninin kodladığı enzimlerin etkisi ile ribozomun makrolidlere karşı afinitesi azalır. 23S ribozomal RNA'nın metilasyonu sonucu gelişir. Sonuçta antibiyotikğin ribozoma bağlanması azalır. MLS_B tipi direnç *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus* spp., *Lactobacillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter* spp., *Propionibacterium* spp. ve *Enterobacteriaceae* ailesinde görülmektedir. Erm geninin ekspresyonu konstitif veya indüklenebilir. Eğer konstitif olarak MLS_B direnci gelişirse, bu suşlar makrolidler,

linkozamidler ve streptogramin B'ye karşı direnç gösterir. Eğer indüklenebilir direnç söz konusu ise, 14 ve 15 halkalı makrolidlerin metilaz sentezini kuvvetle indüklemeleri nedeniyle sadece 14-15 üyeli makrolidlere karşı direnç gelişir. 16 üyeli makrolidler, linkozamid ve streptogramin B etkisini sürdürür. Plazmide bağlı inaktive edici enzimler örneğin adenilat, asetilaz ve hidrolaz *S. aureus*'da tanımlanmıştır. Enterobacteriaceae ailesinde de makrolid modifiye edici enzimler gösterilmiştir. Pompa mekanizması ile ilacı aktif olarak dışarı atılması stafilokok ve streptokoklarda gösterilmiştir. Aktif dışarı atılımı bazı mikroorganizmalarda mefA veya mefE geni kodlar.

Direnç sıklığı

S. pyogenes suşlarında makrolid direnci makrolidlerin sık kullanıldığı ülkelerde sıktır. Makrolid kullanımının kısıtlanması ile makrolid dirençli *S. pyogenes* sıklığında azalma görülmektedir. Son yıllarda *S. pneumoniae* suşlarında penisilin direncinde artış mevcuttur. Penisilin dirençli suşların % 27-50'si ise makrolidlere de dirençlidir. Metisilin dirençli stafikoklarda MLS_B'yi kodlayan transpozonun metisilin direnç bölgesine eklenmesi nedeniyle makrolidlere de direnç görülür. *Helicobacter pylori* suşlarında ise makrolid direnci % 5-10'dur.

Farmakokinetik

Eritromisin midede iki inaktif metabolitine dönüşür. Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkisinden bu metabolitlerden biri sorumludur. Eritromisin aside dayanıklı değildir. Eritromisinin ester ve ester tuzları aside daha dirençlidir. Estolat formu dışında yiyeceklerle birlikte alımı emilimi azaltır. Başlıca biliyer yolla atılır. Sadece % 2-5 oranında idrarla atılır. Karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Hafif ve orta dereceli renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Ciddi renal yetmezlikte (kreatinin klirens < 10 ml/dakika) doz aralığı 8-12 saate çıkartılmalıdır. Periton veya hemodializ yapılan olgularda ek eritromisin dozu verilmesine gerek yoktur. Tüm makrolidlerin hücre içi ortama geçişi iyidir, hücre içi / hücre dışı konsantrasyon oranı 10'dan fazladır. Safra konsantrasyonu plazmaya göre 10 kat fazladır. Beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS) dışında dokulara iyi dağılır, plasentaya ve anne sütüne geçer. Proteine bağlanma oranı % 74'dür. Serum yarı ömrü 1.4 saattir. Serum düzeyleri 6 saat yeterlidir. Altı saat ara 250 - 500 mg kullanılır. İntravenöz (IV) olarak 6 saat ara ile kullanılabilir, fakat flebite neden olması rutin kullanımını kısıtlamaktadır, eritromisin intramusküler kullanılmamalıdır. Türkiye'de eritromisinin parenteral formu yoktur.

Klaritromisin aside dirençlidir ve GİS'den iyi emilir. Emilimi en iyi olan makroliddir, yiyeceklerle birlikte alınması emilimini etkilemez. Biyoyararlılığı % 50'dir. Klaritromisinin alımdan sonra hızla 14-hidroksi metaboliti oluşur. Klaritromisinin doku konsantrasyonu iyidir, doku/serum oranı eritromisine göre daha yüksek, azitromisine göre ise daha düşüktür. Alveoler akrofajlar ve polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lere iyi penetre olur. Proteinler % 70 oranında bağlanır. Klaritromisin ve metabolitinin uzun serum yarı ömrü nedeniyle günde iki dozda kullanılabilir. Klaritromisin karaciğerde hepatik sitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edilir, ana ilaç ve 14-hidroksi metaboliti büyük ölçüde idrarla atılır. Erişkinde eliminasyon yarı ömrü 3-7 saattir. Uzun yarı ömrü nedeniyle günde iki doz kullanımı yetrli olmaktadır. Renal fonksiyon bozukluğunda eliminasyon yarı ömrü uzar, bu nedenle kreatin klirensi 30ml/dak'nın altında olan olgularda doz ayarlaması gerekir. Klaritromisin 250-500 mg dozunda günde iki defa kullanılır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan olgularda kullanılmamalıdır.

Azitromisin gastrik asiditeye eritromisine göre daha dayanıklıdır. Aç olarak alındığında biyoyararlılığı % 37'dir. Emilim yiyeceklerden etkilenir. Bu nedenle azitromisin yemekten 1 saat önce veya yemekten iki saat sonra alınmalıdır. Süspansiyon formu yiyeceklerle birlikte alınabilir. Dokulara hızla ve iyi penetre olur. Azitromisin hızla intrasellüler kompartmanlara alınır ve daha sonra yavaş olarak salınır. Azitromisin PMNL'lerde uzun süreyle kalır. Azitromisin PMNL'ler ile infeksiyon bölgesine taşınabilir. Eritromisin ve azitromisine göre tepe serum konsantrasyonu daha düşüktür. Doku konsantrasyonu en yüksek olan makroliddir. Dokularda serum düzeyinin 10-100 katı konsantrasyona ulaşabilir. Azitromisin, pulmoner makrofajlar, PMNL, genital ve pelvik dokuda uzun süreli kalır ve fagositlerden yavaş olarak salınır. Ortalama doku yarı ömrü 2-4 gündür. 5 gün süreyle kullanımında ek olarak 5 gün daha etkin doku konsantrasyonunu korur. Beyin dokusuna geçer, fakat BOS'a geçmez. % 50 oranında proteinlere bağlanır. Emilen azitromisin değişmeden dışkı ile atılır, aktif metaboliti yoktur. İdrarla atılım % 7'den azdır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirmez. Sınıf A ve Sınıf B sirozu olanlarda doz değişikliği gerekmez.

Klinik kullanım

Eritromisin *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *C. trachomatis*'e bağı pnömoni olgularında difteri, boğmaca, basiller anjiomatozis ve *C. jejuni*'ye bağı gastroenterit tedavisinde kullanılabilir (Tablo 4). Bu enfeksiyonlar dışında bir çok hastalıkta penisiline alternatiftir. Hamilelik sırasında klamidyaya bağı pelvik enfeksiyonun tedavisinde tetrasiklin yerine uygun bir seçenektir. Penisilin allerjik olgularda romatizmal ateş profilaksisinde verilebilir. İnfektif endokardit profilaksisinde uzun süre amoksisiline alternatif ilaç olarak rehberlerde yer almıştır. Bugün için eritromisin yerine GİS yan etkisi daha az olan yeni makrolidler (klaritromisin, azitromisin) önerilmektedir.

Tablo 4. Makrolidlerin Kullanım Alanları

İlk seçenek	Alternatif
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> pnömonisi	AGBHS tonsillofarenjiti
<i>Legionella pneumophila</i> pnömonisi	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> pnömonisi	Stafilokoksik deri enfeksiyonları
<i>Corynebacterium haemolyticum</i>	Erken sifiliz
<i>Bordetella pertussis</i> (boğmaca)	Lymphogranuloma venereum
<i>Campylobacter jejuni</i> enfeksiyonları	<i>C. trachomatis</i> üretriti
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (difteri)	<i>Bacillus anthracis</i> (şarbon)
<i>Haemophilus ducreyi</i> (yumuşak şankr)	<i>Actinomyces israelii</i> (Aktinomikoz)
<i>Bartonella</i> (<i>Rochalimaea henselae</i>)	<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme Hastalığı)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> üretriti	<i>Clostridium perfringes</i>
	<i>Coxiella burnetii</i>

Klaritromisin eritromisin ve diğr makrolidlere benzer şekilde akut tonsillofarenjit, akut sinüzit, akut otitis media, akut bronşit, kronik obstrüktif akciğr hastalığı (KOAH) alevlenmesi ve pnömoni gibi üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında etkilidir. Klaritromisin ve diğr makrolidler *S. pneumoniae*'ye etkisi yanında atipik patojenlere de etkileri nedeniyle toplumda edinilmiş pnömoni (TEP)'nin ampirik tedavisinde sıkça kullanılırlar. Klaritromisin deri enfeksiyonlarında eritromisine benzer etki gösterir. HIV ile infekte olgularda *Mycobacterium avium* complex (MAC) sıklıkla pnömoni etkenidir. MAC tedavisinde etambutol ve rifampisin ile sinerjistik etki gösterir. Klaritromisin *H. pylori* tedavisinde omeprazol ve metronidazol ile birlikte kullanılabilir.

Azitromisin tonsillofarenjit tedavisinde uzun yarı ömrü nedeniyle 3-5 gün süreyle kullanılabilir. Makrolidlerin romatizmal ateş gelişmesini önleme konsundaki veriler yeterli değildir. Akut otitis media ve akut sinüzit tedavisinde kısa süreli azitromisin tedavisinin 10 günlük betalaktam tedavisine benzer iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Azitromisin, klaritromisine benzer şekilde TEP'in ampirik tedavisinde ve KOAH alevlenmelerinde tercih edilecek antibiyotiklerden birisidir. Düşük serum konsantrasyonu nedeniyle pnömonili olgularda bakteriyemi saptanmışsa veya kuşkusu varsa azitromisin kullanılmamalıdır.

C. trachomatis'e bağı nongonokoksik üretritli olgularda tek doz 1 gr azitromisin 7 günlük oral doksisisiklin tedavisine eş değr klinik yanıt sağlamaktadır ve iki rejimde nongonokoksik üretrit tedavisinde önerilmektedir. Pelvik inflamatuvar hastalık tedavisinde 7 gün süreyle kullanılabilir, anaerobik etkinlik sağlamak amacı ile tedaviye metronidazol eklenebilir. Gonorede tek doz 1 gr azitromisin yeterli değildir, 2 gr ile başarı sağlanabilir, fakat bu dozda GİS yan etkisinde artış sözkonusudur, bu nedenle gonore tedavisinde önerilmez. Tavşan deney modellerinde *T. pallidum*'a etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte klinik veri yetersizdir. Komplike olmayan deri enfeksiyonlarının tedavisinde azitromisin kullanılabilir. Azitromisin Lyme hastalığı tedavisinde alternatiftir.

Yapılan çalışmalar makrolidlerin tokzoplazmozis, babesiozis, basiller anjiomatozis ve spiroket enfeksiyonları tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Oral, dental, özafagial ve solunum yolunu ilgilendiren girişimler öncesinde riskli kişilerde infektif endokardit profilaksisinde klaritromisin ve azitromisin kullanılabilir. Makrolidlerin profilaktik kullanımı tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Makrolidlerin Profilaktik Kullanımı

Konak	Kullanım
İmmun sistemi normal	Kolon cerrahisi profilaksisi Bakteriyel endokardit Romatizmal ateş Sıtma
İmmünyetmezlik	Mycobacterium avium complex

Antibiyotik seçiminde endikasyonun yanısıra etkinlik, yan etki sıklığı, ilaç etkileşimi ve hasta uyumu gibi faktörler gözönüne alınmalıdır. Bu özellikler açısından makrolidlerin bazı avantaj ve dezavantajları tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Makrolidlerin Avantaj ve Dezavantajları

Makrolid	Avantaj	Dezavantaj
Eritromisin	Geniş klinik deneyim Etkinliği iyi saptanmış Ucuz	Biyoyararlanımı düşük Hasta uyumu az Doz aralığı kısa İlaç etkileşimi Antibakteriyel direnç
Klaritromisin	Gram negatif bakterilere etkinlikte artış Mikobakterilere etkinlikte artış Emilimde artış	İlaç etkileşimi Antibakteriyel direnç
Azitromisin	Yüksek hücre içi konsantrasyon Gram negatif bakterilere etkinlikte artış Mikobakterilere etkinlikte artış İlaç etkileşimi az Günde tek doz kullanım Kısa süreli tedavi	Düşük hücre dışı konsantrasyon Pnömonokok bakteriyemisinde etkisi az Antibakteriyel direnç

Doz

Eritromisinin eritromisin baz, stearat tuzu, estolat formu ve etilsüksinat esteri mevcuttur. Estolat formunun emilimi yiyeceklerden etkilenmez, fakat kolestatik hepatite yolaçması nedeniyle erişkinlerde kullanılması önerilmez, çocuklarda ise nadiren hepatite neden olur. Eritromisinin parenteral formu ciddi infeksiyonların tedavisinde ve ağızdan ilaç alamayan hastalarda önerilir. Makrolidlerin dozu tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Makrolid Dozu

Makrolid	Çocuk mg/kg/gün	Erişkin gr/gün	Doz Aralığı	Süre (gün)
Eritromisin	20-50	1-2	6	10
Klaritromisin	15	0.5-1	12	10
Azitromisin				
İlk gün	10	0.5	24	5
İdame	5	0.25	24	5

*İlk gün 10 mg/kg

Eritromisin kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi GİS'e ait yakınmalardır. Nadiren döküntü ve eozinofiliye neden olabilir. Renal yetmezlikli olgularda yüksek doz IV eritromisin kullanıldığında geçici işitme kaybı bildirilmiştir. IV kullanım sonucu ventriküler taşikardi QT uzaması görülebilir. Erişkinlerde estolat formu kolestatik hepatite neden olabilir.

Klaritromisin bulantı, kusma, karın ağrısı, metalik tad ve baş ağrısına neden olur. Eritromisine göre yan etki sıklığı daha azdır. Klaritromisin kullanan hastalarda lökopeni, geçici transaminaz yüksekliği, pankreatit, miyastenik sendrom, kolestatik hepatit, fulminant hepatit rapor edilmiştir. Yüksek doz

(Günde 2gr) kullanımda santral sinir sistemi toksisitesi görülebilir. Hamilelik açısından kategori C'dedir. Bu nedenle kullanılması önerilmez.

Azitromisin'de GİS yan etki sıklığı eritromisine göre daha azdır. Transaminaz düzeylerinde geçici yükselme olabilir. Hamilelik açısından kategori B'de yer alır. Endikasyon var ise, zorunlu durumlarda kullanılabilir.

İlaç etkileşimi

Eritromisin hepatik sitokrom P-450 sistemini etkileyerek birlikte kullanıldığında teofilin, warfarin, bromokriptin, karbamazepin, ve siklosporinin kan düzeyinde yükselmeye neden olur. Eritromisin digoksinin barsaklardan emilimin artırır. Hikayesinde uzamış QT sendromu olan olgularda eritromisin kullanılmamalıdır. Eritromisin birlikte alındığında terfenadin ve astemizol düzeylerini yükselterek QT'yi uzatır, bu nedenle eritromisin kullanan olgularda terfenadin ve astemizolün kullanılması kontrendikedir.

Klaritromisin de eritromisine benzer şekilde hepatik sitokrom P450 sistemini etkileyerek birlikte kullanıldığı ilaçların metabolizmasını etkiler. Karbamazepin, teofilin, kafein, digoksin, triazolam, ergotamin, siklosporin, warfarin, asetemizol, terfenadin, valproat ve midazolom etkileşen ilaçlardır. Zidovudinle birlikte kullanıldığında serum zidovudin düzeyi azalır.

Azitromisin yapısının değişikliği nedeni ile sitokrom P450 sistemiyle etkileşmez. Bu nedenle eritromisin ve klaritromisinde görülen ilaç etkileşimleri ortaya çıkmaz. Antiasidlerle birlikte alımı azitromisinin emilimini etkilemez.

Kaynaklar

1. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clin Proc 1999;74: 613-634.
2. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD: Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolates from outpatients in the USA. J Antimicrob Chemother 1997;40:139-140.
3. Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, Packer RR. In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens from U.S. Medical Centers in 1992 and 1993. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2419-2425.
4. Bryskier A, Buttzler JP. Macrolides. In: O'Grady F, Lambert HP, Finch RG, Greenwood D. (eds). Antibiotic and Chemotherapy. 7th ed. New York, Churchill Livingstone. 1997:377-393.
5. Carbon C, Rubinstein E. Macrolides, lincosamides, streptogramins. In: Armstrong D, Cohen J. (eds). Infectious Diseases. London, Mosby. 1999:7.6.1-7.6.12.
6. Chu DTW. Recent developments in macrolides and ketolides. Current Opinion in Microbiology 1999;2:467-474.
7. Craig WA, Gudmundsson S: Postantibiotic effect. In Lorian V (ed): Antibiotics in Laboratory Medicine, ed 4. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996:296-329.
8. Fiona J. Boswell Richard Wise. Advances in the macrolides and quinolones. Infectious Disease Clinics of North America 1998;12:647-670.
9. Leclercq R, Courvalin P: Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1267-1272.
10. Odenholt-Tornqvist I, Lowdin E, Cars O: Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin and azithromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:221-226.
11. Renaudin H, Bebear C. Comparative in vitro activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:838-841.
12. Scaglione F, Dugnani S, Demartini G, et al: The postantibiotic effect of clarithromycin and its major human metabolite, 14-hydroxy clarithromycin. J Antimicrob Chemother 1993;32:507-509.
13. Segreti J, Meyer P, Kapell K. In vitro activity of macrolides against intracellular *Legionella pneumophila*. Diagn Microbiol Infect Dis 1996;25:123-126.
14. Yew WW, Piddock LJV, Li MSK, et al: In-vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. J Antimicrob Chemother 1994;34:343-351.