



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİK KULLANAN
HASTALARDA İLAÇ ETKİLEŞİM SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MERVE ÖNCÜLOKUR

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Barkın BERK

İstanbul, 2017



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİK KULLANAN
HASTALARDA İLAÇ ETKİLEŞİM SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MERVE ÖNCÜLOKUR

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Barkın BERK

İstanbul, 2017

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Merve ÖNCÜLOKUR
Tez Başlığı : Makrolid Grubu Antibiyotiklerde İlaç Etkileşimi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 12.01.2017

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Doç.Dr. Barkın BERK

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza



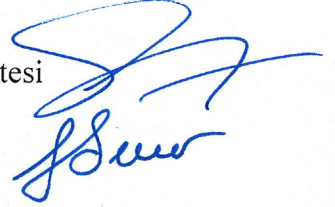
Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Şeref DEMİRAYAK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Göksel ŞENER

Marmara Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun .19../.01../.2017.. tarih ve ..2017.../..03.... - ..02.. sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nesrin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

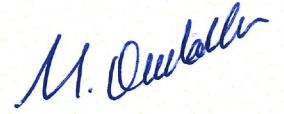


BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Merve Öncülokur

İmza



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin sonuna geldiğim bugünlerde; tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman ve her koşulda yanımda olan ve beni her konuda yönlendiren değerli hocam sayın Doç. Dr. Barkın Berk'e yine tezimin hazırlanmasında yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Çağlar Macit'e ve benim bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili aileme içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
SİMGELER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Antibiyotikler	6
4.1.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller	7
4.1.1.1. Beta laktamlar	7
4.1.1.1.1. Penisilinler	8
4.1.1.1.2. Sefalosporinler.....	8
4.1.1.1.3. Monobaktamlar.....	9
4.1.1.1.4. Karbapenemler	10
4.1.1.1.5. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları	10
4.1.1.2. Glikopeptitler	11
4.1.1.3. Diğerleri	11
4.1.1.3.1. Fosfomisin	11
4.1.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller.....	12
4.1.2.1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar	12
4.1.2.1.1. Makrolidler ve ketolidler	12
4.1.2.1.2. Linkozamidler	13
4.1.2.1.3. Streptograminler	13
4.1.2.1.4. Kloramfenikol	13
4.1.2.1.5. Oksazolidindionlar	13
4.1.2.2. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar.....	14

4.1.2.2.1. Aminoglikozidler.....	14
4.1.2.2.2. Tetrasiklinler	14
4.1.2.3. Diğerleri	15
4.1.2.3.1. Nitrofurantoin	15
4.1.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller.....	15
4.1.3.1. Kinolonlar	15
4.1.3.2. Rifampisin	16
4.1.4. Antimetabolitler	16
4.1.4.1. Sülfonamidler	16
4.1.4.2. İzoniazid (INH)	17
4.1.4.3. Trimetoprim-Sülfametoksazol	17
4.1.5. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller.....	17
4.1.5.1. Polimiksinler	17
4.1.5.2. Daptomisin	18
4.2. Antibiyotik Kullanımı	18
4.2.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi.....	18
4.2.2. Akılcı Antibiyotik Kullanımı.....	18
4.2.2.1. Tedavi ya da profilaksi: Bir antimikrobik gerekiyor mu?.....	19
4.2.2.2. Antibiyotik Seçimi	20
4.2.2.3. Antibiyotiklerin Duyarlılık Testleri	20
4.2.2.4. İdeal Antibiyotiğin Özellikleri	21
4.2.3. Özel Hasta Grupları	21
4.2.3.1. Gebelerde Antibiyotik Kullanımı.....	21
4.2.3.2. Yaşlılarda Antibiyotik Kullanımı.....	22
4.2.3.3. Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı.....	22
4.2.4. Antibiyotiklerin İn-Vitro Parametreleri	23
4.2.4.1. Farmakokinetik (PK).....	23
4.2.4.2. Farmakodinamik (PD).....	23
4.2.4.3. Post Antibiyotik Etki (PAE)	23
4.2.4.4. Mutant Önleme Konsantrasyonu (MÖK).....	25

4.3. Makrolidler	25
4.3.1. Ketolidler	25
4.3.2. Makrolidlerin Kimyasal Yapısı	26
4.3.3. Makrolidlerin Etki Mekanizması	26
4.3.4. Makrolidlerin Farmasötik Şekilleri.....	27
4.3.5. Makrolidlerin Klinik Kullanımı.....	28
4.3.6. Makrolidlerin Diğer Etkileri	30
4.3.7. Makrolidlerin Yan Etkileri.....	31
4.3.8. Makrolidlerde direnç gelişimi.....	33
4.4. İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	33
4.4.1. Farmasötik İlaç Etkileşimleri.....	34
4.4.2. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri	34
4.4.3. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri	34
4.4.3.1. Sitokrom P450 sistemi	35
4.4.3.2. Genetik polimorfizm	37
4.4.4. Makrolidlerde İlaç Etkileşimi	38
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
6. BULGULAR.....	46
7. TARTIŞMA.....	56
8. SONUÇ	67
9. KAYNAKLAR	69
10. ETİK KURUL ONAYI.....	87
11. ÖZGEÇMİŞ.....	90

KISALTMALAR

APA- amino-penisiloik asit

AIDS- acquired immune deficiency syndrome

BOS- beyin omurilik sıvısı

KKB- kalsiyum kanal blokörü

CYP- sitokrom

dl- desilitre

DNA- deoksiribonükleik asit

EAA- eğri altındaki alan

EKG- elektrokardiyogram

Erm- eritromisin ribozom metilasyon

FD- farmakodinamik

FDA- food and drug administration

FK- farmakokinetik

g- gram

GOLD - the global initiative for chronic obstructive lung disease

HCl- hidroklorik asit

HIV- human immunodeficiency virus

HMG-CoA- hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri

INR- internasyonel normalized ratio

İv- intravenöz

Kg- kilogram

KOAH - kronik obstrüktif akciğer hastalığı

PAE- Post Antibiyotik Etki

PBP- penisilin bağlayan protein

P-gp- p glikoprotein

pH- power of hydrogen

PPI- proton pompa inhibitörü

RNA- ribonükleik asit

rRNA- ribozomal ribonükleik asit

SPSS- statistical program for social sciences

UDP-NAG- uridine diphosphate N-acetylglucosamine

MBK- minimum bakterisidal konsantrasyon

Mg- miligram

MİK- minimum inhibitör konsantrasyonu

MLSB (makrolid, linkozamid, streptogramin B) direnci

MÖK- Mutant Önleme Konsantrasyonu

mRNA- mesajcı ribonükleik asit

MRSA- metisiline dirençli Staphylococcus aureus

NCSE non konvülsif status epileptikus RA

NSAİ- non steroidal antiinflamatuvar

SSRİ- selektif serotonin geri alım inhibitörü

tRNA- taşıyıcı ribonükleik asit

QT- elektrokardiyogramda Q dalga başlangıcından T dalga sonuna kadar geçen süredir

SİMGELER

α - alfa

β - beta

% - yüzde

$>$ - büyüktür

\leq - küçük eşit



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.2.4.3. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre gruplandırılması	24
Tablo 4.2.4.3. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre önemli PK/PD indeksleri.....	24
Tablo 4.4.3.1. CYP 450 ile metabolize olan çeşitli ilaçlar ve inhibitörleri.....	37
Tablo 4.4.4. Makroild grubu antibiyotikler ile etkileşen ilaçlar	40
Tablo 5.1. İlaç etkileşimlerinin ciddiyeti	44



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet dağılımı	46
Şekil 6.2. Hastaların yaş dağılımı	47
Şekil 6.3. Hastaların kullandığı ilaçlar	47
Şekil 6.4. Toplam İlaç Sayısının Etkileşim Türleri İle Değerlendirilmesi.....	48
Şekil 6.5. Toplam Etkileşim Sayısının Etkileşim Türleri İle Değerlendirilmesi	49
Şekil 6.6. Yaşlılık durumu ve etkileşim türü karşılaştırması	50
Şekil 6.7. Cinsiyete Göre Toplam Etkileşim Ve Aynı Reçetede Etkileşim Karşılaştırması.....	52
Şekil 6.8. Makrolid Grubu Antibiyotik Ve Kortikosteroid Etkileşimi.....	53
Şekil 6.9. Makrolid Grubu Antibiyotik Ve Antibakteriyel Etkileşimi.....	53
Şekil 6.10. Makrolid Grubu Antibiyotik Ve Diğer İlaç Grupları Arasındaki Etkileşim	54

1. ÖZET

MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİK KULLANAN HASTALARDA İLAÇ ETKİLEŞİM SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1930'lu yıllarda sülfonamidlerin keşfi ile mikroorganizmalara karşı modern kemoterapinin ilk kullanımı başlamıştır. Antimikrobiyaller arasında yer alan makrolidler; solunum yolu infeksiyonları, pnömoni, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesi, üretrit ve servisit, sfiliz gibi birçok hastalıkta etkin şekilde kullanılmaktadır. Makrolid grubu antibiyotikler CYP3A4 inhibitörleri arasında yer alır, bu yüzden beraberinde kullanılan ve karaciğerdeki CYP3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşebilmektedir. İlaçların birlikte kullanımı ile; etki ve/veya yan etkide artma, etki ve/veya yan etkide azalma görülebildiği gibi etkileşim içinde olan ilaçlardan beklenmeyen bir yanıtın ortaya çıkması gibi durumlar meydana gelebilir. Araştırmamızın amacı makrolid tedavisi alan hastalarda eş zamanlı kullanılan ilaçların etkileşimlerinin değerlendirilmesidir. Bu amaçla çeşitli eczanelerden makrolid grubu antibiyotik içeren reçeteler rastgele toplanmış, veriler SPSS programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İncelenen 100 reçetede toplam 168 etkileşime rastlanılmış, etkileşim türlerinin hepsi anlamlı bulunmuştur. Etkileşimlerin %60'nin makrolid ile aynı reçetede meydana geldiği, %40'nin makrolid öncesi ya da sonrası yazılan diğer reçetelerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Yaptığımız çalışma ile makrolidlerin kortikosteroid, antibakteriyeller, KKB, lipit metabolize eden ajanlar, kolşizin, vitamin, antidepresan, psikoleptik, PPI, montelukast ile olan etkileşimleri belirlenmiştir. Belirlenen etkileşimler literatür bilgileri örtüşmektedir. Fakat makrolid-kortikosteroid etkileşimleri hakkında geniş araştırmalar yapılması gerekmektedir. İlaç etkileşimlerini önlemenin en iyi yolu bu konuda farkındalığın artırılması ve yüksek risk taşıyan hasta gruplarının çok dikkatli takip edilip, eğitilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, CYP3A4, Etkileşim, İlaç, Makrolid.

2. ABSTRACT

ASSESSMENT OF DRUG INTERACTION FREQUENCIES IN MACROLIDE PRESCRIBED PATIENTS

In the 1930s, with discovery of sulfonamides, use of modern chemotherapy against microorganisms began. Macrolides, among the antimicrobials, are used effectively for respiratory tract infections, pneumonia, skin and soft tissue infections, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), urethritis and cervicitis, and syphilis. Macrolide group antibiotics take place as CYP3A4 inhibitors, so they can interact with medications that are used at the same time and metabolized by the CYP3A4 enzyme in the liver. By use of drugs together; increase in the effect and/or the side effect, decrease in the effect and/or the side effect, or an unexpected response to the interacting medications may occur. The aim of our study is to evaluate the interactions of drugs used concurrently in patients receiving macrolide therapy. For this purpose, prescriptions including macrolide antibiotics were collected from various pharmacies randomly, was evaluated using SPSS program. A total of 168 interactions were found in 100 investigated prescriptions, all of the interaction types were found significant. It was determined that 60% of the interactions were found in the same prescription, and 40% of the interactions were observed in other prescriptions that written pre or post-macrolide medication. In our study, the interactions of macrolides with corticosteroids, antibacterials, KKBS, lipid metabolizing agents, colchicine, vitamin, antidepressant, psycholeptic, PPI, montelukast have been determined. The determined interactions overlap with literature. However, future researches about interactions of macrolide-corticosteroid were needed. The best way to prevent drug interaction is to rising of awareness about this subject and careful follow-up and education of high-risk patient groups.

Key Words: Antibiotic, CYP3A4, Interaction, Drug, Macrolide.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotikler mikroorganizmaların (çoğunlukla mantarlar) ürettiği, insana verildiğinde diğer bakterilerin üremesini engelleyen (bakteriyostatik) ya da öldüren (bakterisid) bakteriyel infeksiyonların tedavisinde en önemli silahımız olan ilaçlardır (1).

Antibiyotiklerin keşfi Sir Alexander Fleming tarafından 1929'da Penicillium küfü ile kontamine agar plağında stafilokokların üremesinin inhibe olduğu, bu inhibisyonun da küf mantarlarının ürettiği bir maddeden kaynaklandığının tespiti ile başlamıştır (2). 1930'lu yıllarda sülfonamidlerin keşfi ile mikroorganizmalara karşı modern kemoterapinin ilk kullanımı başlamıştır (3). Devam eden yıllarda kloramfenikol, tetrasiklinler ve 1952 yılında ise eritromisin keşif edilmiştir (4).

Homojen bir antibiyotik grubu olan makrolidler yapısında makrosiklik lakton (aglikon) halkası ve buna bağlı bir ya da iki deoksiriboz radikali (glükon) içerir. Halka üzerinde hidroksil, alkil, keton grubu, nütür ve bazik şekerler ile birleşmiştir (5). İçerdikleri lakton halkası sayısına göre 14 üyeli (eritromisin, roksitromisin, klaritromisin, diritromisin, fluritromisin), 15 üyeli (azitromisin), 16 üyeli (spiramisin, josamisin, midekamisin, rokitamisin, miokamisin) şeklinde gruplara ayrılmaktadır (6).

Tüm makrolidler bakterilerde RNA bağımlı protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler. Özgül olarak etkilerini göstermek için 70S bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanırlar. Böylelikle oluşan polipeptidin ribozom üzerindeki kanala bağlanmasında etkili olurlar. Sonuçta stabilizasyonu bozular ve oluşmakta olan 10-15 aminoaside ulaşmış polipeptid protein sentezi tamamlayamadan ribozomdan ayrılır, böylelikle fonksiyonel protein sentezi inhibe edilmiş olur (7).

Makrolid antibiyotikler genellikle; alt solunum yolu infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, tetanoz, kulak, ağız, göz, bağırsak infeksiyonları, üst idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde reçete edilir (8). Makrolid grubu antibiyotikler antimikrobiyal özelliklerine ek olarak immün sistemi modifiye eden etkiler ve yararlı anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (9). Aterosklerozun şiddetini azaltma veya yeniden gelişimini önleme ve Crohn hastalığının potansiyel etkeninin eradikasyonu gibi etkileri bildirilmiştir (10).

Antibiyotik kullanım endikasyonları yanında dünya genelinde uygun olmayan antimikrobiyal tedavi oranları tahminen % 25-50 seviyelerindedir (11). Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı; yan etkilerin ve antibiyotik direncinin artmasına, farmakoekonomik yüke ve istenmeyen ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır (12).

İlaçlar arası meydana gelen etkileşimler ile yararlı veya zararlı sonuçlar oluşabilmektedir (13). İlaçların birlikte kullanımı ile etki ve/veya yan etkide artma, etki ve/veya yan etkide azalma görülebildiği gibi etkileşim içinde olan ilaçlardan beklenmeyen bir yanıtın ortaya çıkması gibi durumlar meydana gelebilir (14). İlaç etkileşimlerini farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler olarak 3 grupta ayrılır. Farmasötik etkileşimler genelde parenteral yolla verilen ilaçların aynı anda verilmesiyle meydana gelmektedir. Gentamisin ve asilüredopenisilinlerin aynı solüsyon içinde verilmesiyle çökme oluşması farmasötik etkileşimlere örnek olarak verilebilir. Farmakokinetik etkileşimler emilim, dağılım, metabolizma ve atılım sırasında karşımıza çıkmaktadır. Farmakodinamik etkileşimler ise sinerjizma ve antagonizma sonucu farmakolojik etki düzeyindeki değişimleri kapsar. Alkol ve sigara kullanımı, tüketilen besinler ve hastalıklar da ilaçların etkilerini değiştirebilmektedir. Ancak klinikte karşımıza daha sık olarak çıkan; polifarmasi kaynaklı ilaç-ilaç etkileşimleridir. İlaçlar aynı yollarla metabolizasyona uğruyorlarsa, enzim üzerindeki inhibitör ve indükleyici etkileri dolayısıyla ilaçların birlikte alınması diğer ilaçların biyoyararlanımını arttırabilmekte veya azaltabilmektedir. İlaç etkileşimlerine neden olan ilaçları; sitokrom P450 inhibitörleri (simetidin, doksisisiklin, flukonazol gibi), sitokrom P450 indükleyicileri (deksametazon, fenitoin, rifampin gibi), hidrosimetilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri (HMG-CoA), terapötik indeksi dar olan ilaçlar (fenitoin, digoksin, varfarin gibi) olmak üzere 4 temel gruba ayırabiliriz (15).

Makrolid grubu antibiyotikler CYP3A4 inhibitörleri arasında yer alır. Bu enzim, pek çok ilacın metabolizmasında ortak yolaktır. Çoğunlukla karaciğer ve ince bağırsağa yerleşerek sistemik ve presistemik etkileşime neden olurlar. Bu etkileşim, yerleşmiş tedaviye inhibitör ilaçların eklenmesi sonrasında iyice belirginleşir (16). Bu yüzden Makrolidler, beraberinde kullanılan ve karaciğerdeki CYP3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşebilmektedir. Enzimlerle inaktif kompleksler oluşturarak ilaçların metabolizmasını engelleyebilir. Serum seviyesi yükselen

ilaçlarda ise toksik etkileri gösterebilir (17). Klaritromisin'in ilaç etkileşim mekanizması da eritromisinde olduğu gibi sitokrom enzimleri aracılığıyla olmakta, ancak klinik etkiler daha az görülmektedir. Azitromisinde ise bu ilaç etkileşimleri daha minimum seviyededir (18).

Tüm bu verilerden anlaşılan digoksin, metoprolol, midazolam, oral antikoagülanlar, ergotamin, benzodiazepinler, statinler, kinidin ve disopramid, teofilin, karbamazepin, varfarin, sildenafil, kolşisin ile siklosporin ve takrolimus gibi CYP3A4 enzimleriyle metabolize olan ilaçlar her zaman için dikkatli kullanılmalıdır. CYP3A4 enzimi çeşitli ajanlar ile kolaylıkla indüklenebilir ya da inhibe edilebilir (14).

Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada statin ile birlikte eritromisin ya da klaritromisin kullanımının rabdomiyaliz riskini yükselttiği gösterilmiştir (19). Tedavide Ca kanal blokörünün eritromisin klaritromisin ve telitromisin ile beraber kullanımında şiddetli hipotansiyon ve şok oluşması ile ilgili raporlar yayımlanmıştır (20). Yapılan araştırmalar sonucu hazırlanan rapora göre oral makrolid uygulamasını takiben karbamazepin serum konsantrasyonunda 2 ila 4 kat artış meydana geldiği, toksisite belirtilerinin ciddi eritromisin tedavinin başlangıcından 3 gün sonra ortaya çıktığı belirtilmiştir (21).

Makrolid grubu antibiyotikler her yaşta hastada çeşitli enfeksiyon durumlarında sıklıkla kullanılmaktadır. İnhibe olması ya da indüklenmesi durumunda istenmeyen etkiler ortaya çıkan CYP3A4 enziminin de inhibisyonuna neden olduğundan klinikte makrolid etkileşimine sık rastlanmaktadır. Diğer yandan meydana gelen istenmeyen ilaç etkileşimlerinden dikkatli davranılarak sakınılabılır. Tedaviyi izlemek ve uygun düzenlemeleri yapmak potansiyel istenmeyen etkileri önleyebilir. Araştırmamız bu konularda farkındalık yaratacağından ayrı bir önem arz etmektedir.

Makrolid grubu antibiyotikler ile yukarıda bahsedilenler gibi bir çok ilacın etkileşimi söz konusu iken bazı ilaç grupları ile etkileşimi adına literatür bilgisine rastlanmamaktadır. Bu durum makrolidler ile ilgili ilaç etkileşim araştırması yapmamızın en önemli nedenlerindedir. Araştırmamızın amacı makrolid tedavisi alan hastaların eş zamanlı olarak kullanmakta oldukları diğer ilaçlarla arasında olan olası ilaç etkileşimlerinin sıklığını tespit etmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Antibiyotikler

Kemoterapide kullanılan ilaçlar, genel olarak etki ettikleri mikroorganizmaya göre sınıflandırılırlar: antibakteriyel, antihelmintik, antimalaryal, antiyamibik, antiriketsial, antiviral ve antineoplastik ilaçlar (22). Antibiyotikler virüslere, mantarlara ve protozoalara etki etmezken, bakteri infeksiyonu söz konusu olduğunda etkindir (23).

Antibiyotiklerin bakterilere etkileri 2 şekildedir.

- Bakteriostatik
- Bakterisit (8).

Antimikrobik ajanların etki mekanizmasına göre 5 grupta toplayabiliriz:

4.1.1. Hücre duvarı sentez inhibitörleri

4.1.1.1. Beta laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları);

4.1.1.2. Glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin);

4.1.1.3. Diğerleri (fosfomisin, sikloserin, basitrasin, ristosetin, ramoplanin, mersasidin, moenomisin)

4.1.2. Protein sentez inhibitörleri

4.1.2.1. 50S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (makrolidler- ketolidler, linkozamidler, streptograminler, kloramfenikol, oksazolidinonlar);

4.1.2.2. 30S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (aminoglikozidler, tetrasiklinler, glisilsiklinler);

4.1.2.3. Diğerleri (mupirosin, nitrofurantoin)

4.1.3. Nükleik asit sentez inhibitörleri (kinolonlar, rifamisinler, metronidazol)

4.1.4. Antimetabolitler (trimetoprim-sülfametoksazol, paraamino salisilik asit)

4.1.5. Membran bütünlüğünü bozanlar

4.1.5.1. Peptid antibiyotikler (polipeptit antibiyotikler [basitrasin, gramisidin S, polimiksinler], lineer katyonik peptitler [defensinler, maganinler], ribozomal peptitler [lantibiyotikler], diğeri [pirokorisin, drododoin, apiadesin]);

4.1.5.2. Siklik lipopeptitler (daptomisin).

4.1.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

Bakterinin hücre duvarı sentezinin ilk basamağı sitoplazmada gerçekleşmekte; üridin difosfat (UDP)-NAG'ın 3'-hidroksil grubundan inorganik fosfatın ayrılması ile fosfoenol pirüvattan gelen enol pirüvatın UDP-NAG'a eklenmesini içermektedir. Bu reaksiyon UDP-NAG enol pirüvil transferaz enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzimin inaktive edilmesi peptidoglikan sentezini engelleyerek hücre bütünlüğünü kaybolmasına ve bakterinin ozmotik parçalanmasına neden olmaktadır (24).

4.1.1.1. Beta laktamlar

Mürein tabakasındaki peptidoglikan yapısı çapraz bağlanan kısa peptid zincirleriyle sağlamlaşmıştır. Bahsedilen çapraz bağlantı N-asetil muramik asitin yapısında yer alan D-alanil D-alanin moleküllerinin transpeptidasyon ile birleşmeleri sonucu oluşur. β laktam antibiyotiklerinin yapısı D-alanil D-alanin molekülüne çok benzer bu benzerlikten dolayı mürein sentezi esnasında peptidoglikan yan zincirlerini çapraz bağlayan PBP (transpeptidaz, karboksipeptidaz ve endopeptidaz) enzimlerine bağlanarak (yarışmalı olarak) duvarı sentezini inhibe ederler (22).

Beta-laktam antibiyotikler beş alt gruba ayrılır;

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Monobaktamlar
- Karbapenemler
- Beta-laktamaz inhibitörleri (Klavamlar) (25).

4.1.1.1.1. Penisilinler

Penisilin ana yapısı 6-amino-penisiloyik asit (6-APA)'tir, bu yapı β -laktam grubu antibiyotiklerin temel iskeletini oluşturur (1). Penisilinlerde β laktam halkasına bağlı 5 üyeli bir tiazolidin halkası bulunur (26).

Penisilinler diğer beta laktamlara kıyasla iyi tolere edilebilen antibiyotikler olmasına rağmen ateş, makülopapüler ve ürtikeryen döküntü, anafilaksi, ekfoliyatif dermatit, erythema multiforme, serum hastalığı ve hemolitik anemi gibi çok sayıda aşırı duyarlık reaksiyonuna yol açabilirler. Böbrek hasarı olan hastalara yüksek dozlarda intravenöz olarak uygulandığında miyokloni, konvülsiyon ya da koma ile kendini gösteren bir merkezi sinir sistemi toksisitesine neden olur (27).

Penisilin molekülü fizyolojik koşullarda parçalanır ve ürünlerin %95'i bir penisilol çekirdeği içeren ana antijenik belirleyicilere (determinant) dönüşür. Geri kalan %5'lik kısmı ise penisiloat ve peniloat gibi küçük antijenik belirleyicilerine dönüşür (28).

Penisilin tedavisi sonucu yaygın ürtiker ve anafilaksi olmuşsa beta laktam antibiyotik yerine mutlaka başka gruptan bir antibiyotik başlanmalıdır. Kullanılabilinecek antibiyotikler; aminoglikozidler, tetrasiklinler, makrolidler, klindamisin, kloramfenikol, metronidazol, vankomisin, kinolonlar, nitrofurantoindir (29).

Penisilinler beş grupta sınıflandırılırlar:

1. Doğal penisilinler
2. Penisilinaza dirençli penisilinler
3. Aminopenisilinler: (bakampisili, siklasilin, ampisilin ve amoksisilin)
4. Karboksipenisilinler: (kabenisilin, kalindasilin, temosilin, tikarsilin)
5. Üreidopenisilinler: (azlosilin, mezlosilin, piperasilin, apalsilin, azidosilin)

4.1.1.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinlerin kimyasal yapısı incelendiğinde altı üyeli dihidrotiyazin halkası ve buna bağlı dört üyeli β laktam halkası bulundurur (26) Klinikte ilk

kullanılan sefalosporin C dir, ana yapı olan 7-aminosefalosporanik asidin R1 ve R2 pozisyonlarına değişik gruplar eklenerek çeşitli sefalosporinler elde edilmiştir (30).

Birinci kuşak sefalosporinler (sefadroksil, sefradin, sefaleksil, sefalotin sodyum, sefazolin, sefapirin); enterekoklar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve penisiline dirençli pnömokoklar hariç tüm gram pozitif bakterilere karşı etkindir (31). Sefadroksil günde 2 doz şeklinde üriner sistem infeksiyonlarında ve solunum yolları hastalıklarında (streptokoksik farenjitte günde tek dozda bile oral penisilin V kadar etkilidir) kullanılır (32).

İkinci kuşak sefalosporinlerin (sefuroksim aksetil, sefaklor, sefprozil, seforanid, lorakarbef, sefamandol, sefonisid) ve sefamisinlerin (sefoteten, sefoksitin, sefmetezol) gram pozitif etkinliği birinci kuşaktakilere benzerken gram negatif etkinlikleri arttırılmıştır (31). Sefuroksim aksetil'in gasrointestinal emilimi ve biyoyararlanımı yüksektir (33). Bronşit, pnömoni, alt üriner sistem infeksiyonlarında etkilidir. Gonore tedavisinde tek doz olarak kullanılırken, akut pyelonefrit durumunda yetersizdir (34) (35).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin (seftizoksim, sefiksim, sefditoren pivofil, sefotaksim, seftriakson, seftibuten, sefdinir, seftazidim, sefoperazon, moksolaktam) gram negatif etkinlik yüksektir. Seftazidim, sefoperazon ve seftizoksim özellikle pseudomonaslara karşı da etkilidir (31). Seftriakson uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Sepsis tedavisinde aminoglikozidle kombine edilerek kullanılabilir (36).

Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, sefpirom), gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı geniş spektrumludur (31).

4.1.1.1.3. Monobaktamlar

Aztreonam ilk sentetik monobaktamdır, gram negatiflere (*K.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*) etkili gram pozitiflere etkisizdir, beta-laktam halkasına bağlı başka halka içermemesinden dolayı penisilin ve sefalosporinlerden ayrılırlar. Aztreonam, parenteral uygulandığında dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi dağılım gösterir (37). Penisilin ve sefalosporinlerden çok daha az immünojenik olduğu için klinikte alerjik reaksiyonlar nadir görülür (38).

4.1.1.1.4. Karbapenemler

Karbapenemler beta-laktam sınıfı içerisinde en geniş spektruma sahip, hızlı bakterisidal etki gösteren yapıdır. İmipenem, gram pozitif koklara, meropenem ise gram negatif basillere, aerop ve anaeroplara etkilidir. Penisilin bağlayan proteinlere bağlanırlar, genel yapı ve büyüklükleri nedeniyle porin kanallarından sızmaları ve bakteri hücrelerine geçişleri kolaydır (39).

Doripenem, meropenem ile benzer etki spektrumuna sahiptirken anti-stafilokokal ve anti-pseudomonal etkinliği diğer karbapenemlerden daha yüksektir. *Acinetobacter* türleri ve *S. maltophilia*'ya karşı etkinliği ise zayıftır (40).

1996 yılından itibaren, enterik gram negatiflerde metallo-beta-laktamaz ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz aracılı karbapenem direnci görülmeye başladı. Direnç; plazmid aracılı AmpC beta-laktamazlarla ve porin mutasyonlarına bağlı dış membran geçirgenliğinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır (41).

4.1.1.1.5. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları

Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını parçalayarak antimikrobiyal ajanı etkisiz hale getiren enzimlerdir. En sık kullanılan beta laktamaz inhibitörleri, klavulanik asid, tazobaktam, ve sulbaktamdır (42). Ortamda beta-laktam, beta-laktamaz ve hücre duvar sentezinde rol alan enzimler var ise iki olasılık vardır. İlki; beta-laktam antibiyotigin afinitesi hücre duvar sentezini yapan enzime fazladır, enzimin bloke olmasıyla hücre ölümü gerçekleşir. İkincisi beta-laktam antibiyotigin beta-laktamaza afinitesi fazladır, ikisi bağlanır ve sonuç olarak antibiyotik etkisiz hale gelir.

3 tür beta-laktamaz önemlidir:

1. Genişlemiş spektrumlu enzimler,
2. Kromozomal indüklenen enzimler,
3. Karbapenemazlar (43)

Kromozomal enzimler yapısaldır. *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter*'in indüklenen kromozomal beta-laktamaza sahip olduğu kabul edilir ve yaygınlığı mikroorganizmaların infeksiyon etkeni olarak yaygınlığı ile aynıdır. Geniş spektrumlu beta-laktamazlar; *Klebsiella* türleri arasında yaklaşık %60,

*Pseudomonas aeruginosa*da %10, *Acinetobacter* türlerinde %50 oranında görülmektedir (44).

Kromozomal indüklenen beta-laktamazlar; tüm penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama direnç oluşturur ve beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmazlar (45).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar nakledilir bir genetik eleman üzerinde kodlanır, yani doğal olarak bulunmayan dışarıdan bir genetik eleman vasıtası ile alınan ve bu yolla da yayılan bir direnç türüdür. Bunlar klavulanik asit, sulbaktam ya da tazobaktam ile inhibe olurlar. Kromozomal enzimlerden ayrıldığı diğer bir durum, mutasyonlar ile çok farklı etki spektrumları gösteren enzimlere dönüşebilmeleridir (46).

4.1.1.2. Glikopeptitler

Glikopeptitler şeker olarak N-asetil-D-glikozamin ve D-mannozlu aminoasit zincirleri içeren aglikanlardır (47). Bakteri hücre duvarını oluşturan peptitlerin terminal D-alanil-D-alanin dizisine bağlanarak transglikolizasyonu ve peptidoglikan sentezini inhibe eder (48)

Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları tüm beta-laktamlara karşı dirençli olduğundan MRSA infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidler ilk tercih olarak kullanılmaktadır (49).

Bu grupta, büyük polar moleküler yapıya sahip olan vankomisin yer alır (1906 yılında *Amylocaptosis orientalis*'ten elde edilen). Gram negatif bakterilerin hücre duvarından penetre olamazlar (47). Vankomisin; periton diyalizi, hemodiyaliz, kateter veya implantlı çogul dirençli gram pozitif türler ile enfekte olan hastalarda kullanılır (48). Ototoksik ve nefrotoksik etkileri vardır. İdrarla değişmeden atılırlar (15).

4.1.1.3. Diğerleri

4.1.1.3.1. Fosfomisin

1969 yılında İspanya'da elde edilen ve ilk olarak fosfonomisin olarak adlandırılan fosfomisin trometamol, keşfinden bu yana başta üst solunum yolu infeksiyonu olmak üzere çeşitli infeksiyonlarda kullanılmakta ve dünyada *E. coli* suşlarındaki direnç insidansının en düşük olduğu (yaklaşık %1) nadir antibiyotiklerden biridir (50).

Fosfomisin, beta-laktam ya da aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında solunum, dolaşım ve üriner sistem infeksiyonlarına sinerjik etki sağlar (51). Aynı zamanda aminoglikozidlerin nefrotoksik etkisinde azalmaya neden olur (50).

Fosfomisin, interstisyel sıvı ve dokularda serbestçe dağılır. BOS'a difüzyonu sınırlıdır meningeal inflamasyon durumunda ise difüzyon oranı artar (52). Fosfomisin; kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında olan ve böbrek yetmezliği bulunan kişilerde, aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. Damar içi fosfomisin disodyumun, kalp yetmezliği ve hemodiyalizli hastalarda kullanımı sodyum yükseltmesi nedeniyle kısıtlı olmalıdır (51). En sık görülen yan etkiler; ishal, geçici bulantı, epigastrik/abdominal ağrı şeklindeki gastrointestinal rahatsızlıklardır (50).

4.1.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

Bu gruptaki ilaçlar ribozomlarda; aminoasitlerin aktivasyonu yani tRNA'ya bağlanmayı inhibe etme, mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını veya aminoasil-tRNA bileşiminin ribozom mRNA kompleksine bağlanmasını inhibe etme, peptidil transferaz etkinliğini azaltarak peptid bağları oluşumunu inhibe etme ve mRNA üzerindeki kodonların tRNA'lar tarafından yanlış okunmasına neden olma şeklinde etki gösterir (53).

4.1.2.1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

4.1.2.1.1. Makrolidler ve ketolidler

Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) ve ketolidler (telitromisin, setromisin), ribozomlara bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve bakteriyostatik etki gösterirler Gram pozitif bakterilere ve hücre içi yerleşen atipik mikroorganizmalara (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* türleri gibi) etki gösterirken; MRSA, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* türleri ve penisiline dirençli pnömokoklara karşı etkisizdir. Hidrofobik yapıya sahip olmaları nedeniyle, *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi çoğu gram negatif bakterinin hücre duvarından geçemezler (54).

4.1.2.1.2. Linkozamidler

Bu grupta linkomisin ve klindamisin antibiyotikleri bulunmaktadır (55). Klindamisin gram pozitif organizmalarda protein sentezinin inhibe ederek toksinlerin ve virülans faktörlerinin üretimini durdurur (56).

Klinikte anaerop infeksiyonlarda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Karın içi infeksiyonlarda, vajinal polimikrobiyal infeksiyonlarda aminoglikozit ve sefalosporinlerle birlikte kullanılırlar. Menenjit dışındaki tüm penisiline dirençli anaerop infeksiyon durumlarında klindamisin etkilidir. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında tercih edilirler (57).

4.1.2.1.3. Streptograminler

Streptogramin A ve streptogramin B ribozom üzerinde makrolid ve linkozamidlerin bağlandığı bölgeye bağlanma afinitesine sahiptir bu nedenle üç grup arasında çapraz direnç sık görülür. Metisiline dirençli *stafilokoklar*, *pnömokoklar*, *streptokoklar*, *Corynebacterium* türleri, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ya etki ederler. Vankomisine dirençli olan *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etkili, *E. faecalis*'e ise etkisizdir (58).

4.1.2.1.4. Kloramfenikol

Kloramfenikol VRE suşlarına karşı in-vitro etkinliği yüksek olan bir antibiyotik grubudur. Kan dolaşımındaki infeksiyonlara karşı kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir (59). Enterokoklara karşı bakteriyostatik etkilidir, in vivo etkinliği ise net olarak bilinmemektedir. Direnç gelişme durumu ve güvenilirliği kloramfenikol kullanımını kısıtlayan faktörlerdir (60).

4.1.2.1.5. Oksazolidindionlar

Oksazolidindionlar (linezolid ve eperozolid) bakteriyostatik etkilidir ve metisiline dirençli *stafilokoklar*, *enterokoklar*, *L. pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *H. influenzae*, *Nocardia* türleri ve hızlı üreyen atipik mikobakterilere karşı etkilidir (31).

Linezolid eliminasyonu böbrek dışı yollarla olur. Miyelosüpresyon, terapötik dozlarda hastaların % 2-10 oluşmuş olsa da doza ve zamana bağlıdır. Linezolid serotonerjik ve adrenerjik ilaçlar ile etkileşime girer (15).

4.1.2.2. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

4.1.2.2.1. Aminoglikozidler

Bu grupta streptomisin, isepamisin, kanamisin, amikasin, paramomisin tobramisin, dibekasin, sisomisin, netilmisin, gentamisin, neomisin ve spektinomisin bulunur. Gram negatif aerob basillere, *stafilokoklara* ve *mikobakterilere* bakterisidal etkili anaeroblara ve gram pozitif basillerin çoğuna karşı etkisizdir. Streptomisin; veba, bruselloz ve tüberküloz tedavisinde tercih edilir (61).

Gastrointestinal sistem (stomatit, bulantı, diyare, karın şişliği) ve kan tablosu (trombopeni, eozinofili) üzerine etkileri nadir olarak gerçekleşir (62). Vestibülokoklear sinir toksisitesi; sağırılık ve vertigo ile karşımıza çıkar. Vestibüler tutulum streptomisin, tobramisin, gentamisin ve netilmisinde görülürken; koklear tutulum daha çok kanamisin ve amikasinde görülür (15).

4.1.2.2.2. Tetrasiklinler

1953'te klortetrasiklin'in katalitik dehalojenizasyonu ile tetrasiklin üretilmiştir. Tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklin kısa etki süreli iken demeklosiklin ve metasiklin orta etki sürelidir. 1960'ların sonunda ikinci jenerasyon olan uzun etkili bileşikler; doksisisiklin (1966) ve minosiklin (1967) semisentetik olarak üretilmiştir. Son olarak 1990'ların başında glisilsiklinler olarak adlandırılan 3. jenerasyon semisentetik tetrasiklinler geliştirilmiştir (63). Glisilsiklinler, ribozomlara tetrasiklinlerden daha yüksek afinite ile bağlanır, daha stabildir ve tetrasiklinleri etkisizleştiren direnç mekanizmalarından etkilenmezler (64).

Klamidya, mikoplazma, riketsiya ve protozoonlar gibi hücre içi mikroorganizmalara, gram negatif ve gram pozitif bakterilere, bazı parazitlere (*Entamoeba histolytica*, *Leishmania major*, *Trichomonas vaginalis* ve *Toxoplasma gondii Plasmodium falciparum*) karşı bakteriyostatik etkili olan geniş spektrumlu antibiyotik grubudur (65).

Tetrasiklinler alt solunum yolu infeksiyonları, kronik bronşitin akut alevlenmeleri ve sinüzit tedavisinde kullanılırken (66) tek doz uygulanan doksisisiklin scrub tifüs, endemik tifüs ve BrillZinsser hastalığında etkilidir (67).

Tetrasiklinler plasenta ile fötüse (kemik ve dişlerinde depolanır) ve anne sütüne geçerler (68).

Tetrasiklinler; nefrit, hepatit ve yağlı karaciğer, kreatinin ve % 4-6 oranında ALT ve AST artışına neden olabilir. Gastrointestinal şikayetler (iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare) sık görülür, güneşe maruz kalındığında fotosensitiviteye neden olabilirler. Dişlerde gri yeşil renk oluşmasına neden olabilir, bu sebepten dolayı 8 yaş altında kullanılmamalıdır. Nörotoksik etkileri ise nöromusküler blokaj, başdönmesi, başağrısı, kulak çınlaması, görme bozukluğu, psödötümör serebri ve hafıza bozuklukları şeklindedir (67).

4.1.2.3. Diğerleri

4.1.2.3.1. Nitrofurantoin

DNA ve RNA sentezinde, karbonhidrat metabolizması ve diğer metabolik yollarda görev yapan bakteriyel enzimleri inhibe ederek etkilerini gösterirler. Nitrofurantoin'in farklı yollar üzerine etki etmesi direnç gelişimini zorlaştırır. Üropatojenleri de kapsayan geniş gram pozitif ve gram negatif etkinliğe sahiptir fakat *P. mirabilis* ve *Pseudomonas* türlerine etkinliği düşüktür. Oral alımdan kısa bir süre sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla yüksek oranda idrara geçmesi nedeni ile üriner sistem infeksiyonlarında kullanılır (69).

4.1.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

4.1.3.1. Kinolonlar

Kinolonların kliniğe girmesi 1962 yılında malarya tedavisinde kullanılan klorokin'in sentezi ve saflaştırılması sırasında keşfedilmiş olan nalidiksit asit formu ile olmuştur. Bakterisid etkilidir, idrarda yüksek konsantrasyona ulaşması nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmaya başlanmıştır (70). Geniş etki spektrumu ile akut sinüzit, toplum kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, gonore tedavisinde kullanılmaktadır (71).

Tamamen sentetik olan kinolonların yapısı; 1. pozisyondaki nitrojen, 3. pozisyondaki karboksil grubu ve 4. pozisyondaki karbona çift bağ ile bağlanmış oksijenin bulunduğu ikili halkadan oluşmaktadır. 1970'lerde C-6 pozisyonuna flor eklenmesiyle aktivite artırılmış ve ilk florokinolon olan norfloksasin elde edilmiştir. Daha sonraları yapıya piperazinil, metil piperazinil, dimetil piperazinil, pirolidinil, metoksi gibi çeşitli gruplar eklenerek yeni florokinolonlar türetilerek etki spektrumu genişletilmiştir (70).

Topoizomeraz II enzimini (DNA girazı) inhibe ederek DNA replikasyonunu bozarlar. Nalidiksik asit, oksolinik asit, sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin birinci kuşak olarak adlandırılır. Bu grubun üyeleri aerob gram negatif bakterilere etkili iken gram pozitif aeroblara ve anaeroblara etkisizdir (72).

İkinci kuşak olarak bahsedilen kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin) gram negatif ve gram pozitif bakterilere etkilidir fakat anaerob etkinlikleri yoktur (72).

Üçüncü kuşak kinolon olan sparfloksasin ve levofloksasin, özellikle pnömokoklara karşı artmış gram pozitif etkinliğe sahiptir ve anaeroblara da etkilidir (72). *S. Pneumoniae*'ye etkilileri nedeniyle 4. Kuşak kinolonlarla birlikte 'solunum yolu kinolonları' olarak isimlendirilirler. Uzun yarı ömürleri sayesinde günde tek doz kullanılabilirler (73).

Dördüncü kuşak kinolonların (gatifloksasin, klinafloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin) diğer kinolonlardan en önemli farkı *B. fragilis* gibi anaeroblara etkinliğidir (73).

4.1.3.2. Rifampisin

DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt birimine bağlanarak bakterisidal etki gösterir. Yüksek intraselüler düzeylere ulaşır ve biyofilme penetre olabilen nadir antimikrobiyal ajanlardan biridir. RNA polimeraz enzimini kodlayan rpoB gen bölgesindeki kromozomal mutasyonlar rifampisin direncine neden olur, kombinasyon tedavisi direnç gelişimi önleyebilir (74). Kusma, ateş, deri döküntüsü, hepatomegali gibi yan etkiler görülebilir (75).

4.1.4. Antimetabolitler

4.1.4.1. Sülfonamidler

Sülfonamidler antimikrobiyal kemoterapinin ilk üyeleridir, 1932'de streptokokal infeksiyonlarının tedavisinde sulfakrizoidinin (prontosilin) etkili olduğunun bildirilmesi üzerine geliştirilmeye başlanmış ve 30'lu yılların sonlarında sulfonilamid halkasının geliştirilmesi ile kullanılmaya başlanmıştır (76).

Sülfonamidler (trimetoprim ve primetamin) oral kullanıldığında oldukça iyi absorbe edilir, beyin omurilik sıvısına geçer ve biyoyararlanımı yüksektir. Proteinlere

bağlanma dereceleri sülfadiazinde % 50'den az, sülfodoksinde % 90 olmak üzere sülfonamidler içinde fazlaca değişkenlik gösterir. Trimetoprim, sülfametoksazol ve sülfadiazin oral ve intravenöz olarak kullanılabilir (77).

Sülfonamidler, primer olarak *Escherichia coli*'nin etken olduğu akut üriner sistem infeksiyonlarında, sıtma ve toksoplazma tedavisinde etkin olarak kullanılır (78).

4.1.4.2. İzoniazid (INH)

1952 yılından beri bakterisidal olarak tüberküloz tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan, kolay uygulanabilen bir ilaçtır. Hücre duvarının önemli bir komponenti olan mikolik asit sentezini inhibe etmek ve piridoksal fosfat metabolizmasını bozmak sureti ile etki göstermektedir (79).

4.1.4.3. Trimetoprim-Sülfametoksazol

Bakteri hücresi, DNA sentezi için ihtiyaç duyulan folik asidi kendisi sentezler. Trimetoprim, folik asit sentezinde görevli olan dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfonamidler ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimini inhibe ederek bakterilerdeki folik asit sentezini devamında da DNA sentezini engeller. Trimetoprim ve sülfametoksazol tek tek kullanıldıklarında bakteriyostatik etkili gösterirken bu iki ajanın beraber kullanımı ile güçlü bakterisid etki sağlanmış olur. Böbrek dokularına ve idrara yüksek konsantrasyonda geçmekte, etken olan *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. Mirabilis*'e karşı etkili olması nedeniyle, üriner sistem infeksiyonlarında öncelikle tercih edilirler (80).

4.1.5. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller

4.1.5.1. Polimiksinler

İnsanda sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır. Tedavisi zor olan ve çoklu direnç gösteren *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi non-fermenter gram negatiflerle oluşan infeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak saklanmalıdır. Gram pozitif bakteriler, *Neisseria* türleri, *H. pylori*, *Vibrio* türleri, *Brucella* türleri ve anaeroblar ise bu grup antibiyotiklere doğal olarak dirençlidir (81).

Kolistin idrarla değişmeden atılır. Potansiyel nefrotoksik ve ototoksik olması nedeniyle kas zayıflığı ve solunum felci nadir gerçekleşir fakat (aminoglikozidlerle ile karşılaştırıldığında) neostigmine göre daha ciddidir (15).

4.1.5.2. Daptomisin

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile metisiline duyarlı olan ve metisiline dirençli *S.aureus* izolatlarının etken olduğu kalp rahatsızlıklarında kullanımı onaylanmıştır (82).

4.2. Antibiyotik Kullanımı

4.2.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi

Mikroorganizmalara karşı modern kemoterapinin kullanımına 1930'lu yıllarda sülfonamidlerin keşfi ile başlanmıştır (3). 1940'da Chain ve Flarey *Penicillium notatum*'dan elde ettikleri maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisini keşfettiler (4).

1943 yılına kadar *Actinomycetes* türleri üzerinde çalışan Waksman ve arkadaşları, *Streptomyces griseus* kültürlerinden streptomisini elde etmişlerdir. 1946 kloramfenikol, 1948 tetrasiklinler keşfedilmiştir (4). 1970 yıllarının sonlarında, gonokokların birçoğu penisilinlere dirençli hale gelmiş, penisilin, metisilin, sefalosporinler, aminoglikozidler, klindamisin, eritromisin ve diğer ajanlara dirençli hastane infeksiyonları dikkati çekmektedir (83). Bu dönemi, yeni kuşak sefalosporinler, karbapenemler, sefamisin ve florokinolonlar gibi geniş spektrumlu, düşük dozda bakterisid etkili olan antibiyotiklerin kullanıma girmesi izlemiştir (3). 1990'lı yıllarda mikroorganizmaların vankomisine bile direnç geliştirdiği görüldü (83). Bu tarihten sonra ilaç endüstrisinde antibiyotikler hep geri planda kaldı, yeni ve mükemmel denebilecek antibiyotikler ile ilgili sınırlı çalışmalar yapılır oldu (84).

4.2.2. Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Aynı etkiye sahip birden fazla ilacın kullanılması, yanlış ilaç seçimi ve dolayısıyla yanlış tedavi uygulaması, etkisi şüpheli ilaçların kullanılması, hastaların ilaç tedavisine uymaması ve hastaların kendi kendilerini tedavi etme çabaları uygun olmayan ilaç kullanım durumlarından birkaçıdır (85).

Akılcı ilaç kullanımını basamaklandırdığımızda;

- 1- Problemin doğru tanımlanması
- 2- Tedavi amacının belirlenmesi
- 3- Uygun ilacın seçilmesi
- 4- Reçetenin yazılması ve takip şeklinde olmalıdır.

Tedavi sürecinde; gerekirse ilaç dışı tedavi seçeneklerinin dikkate alınması, risklerin en aza indirilmesi, hastanın doğru bilgilendirilmesi ve hasta katılımının sağlanması esastır (86).

4.2.2.1. Tedavi ya da profilaksi: Bir antimikrobik gerekiyor mu?

Hastada sistemik belirtiler ve ateş varken infeksiyon odağına rastlanmaması durumunda; altta yatan hastalık durumu, belirtilerin şiddeti, hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Ateş; tek başına bakteriyel bir infeksiyonun göstergesi değildir, infeksiyon dışı nedenlerden de kaynaklanıyor olabilir. Bakteriye misli olan yaşlı hastalarda belirgin bir ateş her zaman görülmeyebilir. (87).

Akut viral rinit, viral farenjit gibi durumların tedavisinde antibakteriyellerin yeri yoktur. Ne yazık ki, viral infeksiyonlar gereksiz antibiyotik kullanımının en önemli nedenlerindedir (88).

Tıbbi profilaksi endikasyonları arasında; reküran selülit, febris rheumatica, sirozlu hastalardaki spontan bakteriyel peritonit, grip, tüberküloz, veba, invazif meningokok hastalığı, boğmaca, difteri, sıtma, turist diyaresi, hayvan ısırıkları, kadınlardaki reküran sistit, cinsel temasla bulaşan hastalıklar ve HIV infeksiyonu yer almaktadır (89). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ya da transplantasyon uygulananlarda infeksiyöz kaynaklı komplikasyonlardan korunmak için profilaksi protokolleri vardır (90). Perioperatif antimikrobiyal profilaksisi, belirli cerrahi işlemler geçirecek hastalar için standart bir uygulamadır. Cerrahi işlemden 30-60 dakika önce uygulanmalı ve 48 saatle sınırlandırılmalıdır (91). Yüksek riskli kalp hastalığı olanlarda diş, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem işlemlerinden önce infektif endokardite karşı antimikrobiyal profilaksisi uygulanmalıdır (92).

4.2.2.2. Antibiyotik Seçimi

Antimikrobiyal ajan seçilmeden önce; belirtilerin şiddeti, hastanın yaşı ve altta yatan hastalıkları göz önüne alınmalıdır. Ayrıca, belli bir bölgeye gezi öyküsü, grip salgınının söz konusu olması; hastanede yatan bir hasta için intravenöz kateter varlığı ve önceden uzun süreli bir antimikrobiyal tedavi uygulanmış olması da tedavi kararını etkileyecek olan faktörlerdir (87).

Antibakteriyel seçimini etkileyen durumlar ise; ilaç özellikleri, ilacın farmakokinetiği, etki spektrumu, bakterisid ya da bakteriyostatik olması, merkezi sinir sistemi ve endokard gibi “korunmuş” bölgelere ulaşabilmesi, istenmeyen reaksiyona neden olma olasılığı, hastanın tedaviye uyumu ve tedavinin maliyetidir (93).

Antibiyotiğin etkinlik gösterebilmesi için infeksiyon kaynağında yeterli konsantrasyonlarda ulaşması gerekir. İlacın plazmadan ekstravasküler bölgelere dağılmasını etkileyen birçok faktör vardır; kapiler yatağının yapısı (94) antibiyotiğin proteine bağlanma derecesi ve yağda eriyebilirliği bunlardan birkaçıdır (95).

Gün içerisinde sık kullanım gerektirmeyen antibiyotikler, hastanın tedaviye uyumunu önemli ölçüde artırmaktadır. Bunlar; sefuroksim aksetil, sefprozil ve lorakarbef gibi sefemler, azitromisin ve klaritromisin gibi makrolidler, levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin gibi fluorokinolonlardır (96).

Antibakteriyellerin vücuttan uzaklaştırılmasında en önemli yol böbreklerdir. Böbrek hasarının varlığında kreatinin klirensi ölçülerek böbrekten uzaklaştırılan bileşiklerin dozu ayarlanmalıdır (97).

4.2.2.3. Antibiyotiklerin Duyarlılık Testleri

Bir antibiyotiğin aktivitesinin saptanması için uygulanan in vitro işlemlere duyarlılık testleri adı verilir. Duyarlılık testleri; klinik açıdan önemli, hızlı üreyen aerop, anaerop ve fakültatif bakterilerin tedavide uygulanacak antibakteriyel ajana duyarlılığının kestirilemediği durumlarda yapılır. Duyarlılığı bilinen durumlarda bu uygulamaya gerek yoktur. Genelde laboratuvarlarda uygulanan testlerle ilaçların inhibitör aktivitesi değerlendirilir.

Duyarlılık saptama yöntemleri:

1. Katı veya sıvı besiyerlerinde seyreltme (dilüsyon) yöntemleri
2. Disk difüzyon yöntemi
3. Gradiyent difüzyon (Etest®) yöntemi
4. Antimikrobik ajanları inaktive eden enzimlerin saptanması olarak sıralanabilir (98).

4.2.2.4. İdeal Antibiyotiğin Özellikleri

Bakteriyostatik etkidense bakterisid etki göstermeli, geniş spektrumlu olmalı, çabuk direnç gelişmemelidir. Uzun ve kısa süreli kullanımlarda etki gücü değişmemeli, ciddi yan etkiler oluşturmamalıdır. Bütün uygulama yollardan aynı etkinliği göstermeli, suda çözünmeli, oda ısısında bozunmamalıdır. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım özellikleri hızlı ve sürekli bakterisid etki gösterecek şekilde olmalıdır. Farmakoekonomi kapsamında ucuz olmalı ve kolay ulaşılabilir olmalıdır (4).

4.2.3. Özel Hasta Grupları

4.2.3.1. Gebelerde Antibiyotik Kullanımı

Antibakteriyel seçimini etkileyen en önemli durumlardan birisi hamileliğin varlığıdır. Antibiyotik seçerken; olası toksisitenin anne ve gelişmekte olan fetüse olan etkileri göz önüne alınmalıdır. Elde edilen verilere göre penisilinler (β -laktamaz inhibitörü eklenenler de dahil), eritromisin, azitromisin, sefalosporinler, aztreonam, klindamisin ve metronidazol, insan fetusu için yüksek risk taşımamaktadır. Yenidoğanda kernikterus gelişebileceği için son trimestrinde sülfonamidler ve kotrimoksazol kullanımından kaçınılmalıdır. Yenidoğanda “gri bebek” sendromuna neden olabileceği için doğuma yakın kloramfenikol kullanımından uzak durulmalıdır. Preeklamsi tanısı olan gebelere zorda kalmadıkça aminoglikozidler verilmemeli, uygulanmasını gerektiren durumlarda mutlaka serum konsantrasyonları dikkatle izlenmelidir. Fluorokinolonların gelişmekte olan kıkırdak üzerine olumsuz etkileri bilindiği için gebelikte kesinlikle kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler diş ve kemik gelişimini bozduklarından gebelerde kontrendikedir (99).

4.2.3.2. Yaşlılarda Antibiyotik Kullanımı

Polifarmasi yanında unutkanlık, iyi görememe gibi çeşitli nedenlerden dolayı yaşlıların ilaç toksisitesine maruz kalma olasılıklarının yüksek olduğu bilinmektedir. Buyüzden antibiyotik seçerken de dikkatli olunması gereken hasta grubunu oluştururlar (100).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte vücut yüzey alanında, kas kitlesinde, total vücut sıvısında (%10-15) azalma olmakla birlikte yağ kitlesinde (%10-20) göreceli olarak artış izlenir (101). Karaciğerin boyutunda, kan akımında ve albumin sentezinde (%10 civarında) azalma meydana gelirken, alfa 1 asit glikoprotein seviyesinde ise artış görülür. Bu değişikliklerden ilaç metabolizması etkilenir ve ilaçların farmakodinamik etkilerinde genel olarak bir artış olur (102).

Çoğu yaşlı hastanın böbrek fonksiyonlarında (renal kan akımı %50-60, glomerüler filtrasyon hızı %20-50) fizyolojik bir azalma olur; diabetes mellitus, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin de katkısıyla aminoglikozidler ve vankomisininin eliminasyonunda problemler ortaya çıkar ve istenmeyen etkiler oluşur (103).

4.2.3.3. Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı

Pediyatrik doz, ilaçların erişkin dozlarından çocukların vücut ağırlığına veya vücut yüzey alanına göre ayarlanmaktadır. Oysa vücut kompozisyonları ve organ fonksiyonlarında yaşa bağlı değişiklikler dinamiktir, hayatın ilk on yılında hızla oluşmakta ve bu değişimler doğrusal bir süreç izlememektedir (104).

Yenidoğanların, intrasellüler ve ekstrasellüler sıvı volümleri, total vücut sıvısının vücut ağırlığına oranı çocuk ve erişkinlerden daha fazladır. Doğumda vücut ağırlığının %80'i olan total vücut sıvısı 1 yaşında %60 olmakta, 12 yaşla birlikte erişkinlerle aynı orana gelmektedir (105). Glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorbsiyon gelişiminin, matürasyonunun doğumdan adolosan çağa doğru artarak devam ettiği ve en yüksek seviyesinin 1-3 yaş arası olduğu bilinmektedir (106).

Yenidoğanın serum albumin konsantrasyonu erişkin değerlerine (%75-80) yakınken, α -1 asit glikoprotein konsantrasyonu erişkin değerlerin ancak yarısı kadardır (107).

4.2.4. Antibiyotiklerin İn-Vitro Parametreleri

Antibiyotik etkinliği, ilk zamanlar klinik olarak ulaşılan konsantrasyon dikkate alınmadan, bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) ölçülerek belirlenmekteydi. Bu değerler, vücutta veya doz aralığında meydana gelen ilaç düzeyindeki dalgalanmaları göz önüne almamaktadır. İn-vivo etkinliği ölçmek için en iyi yol ise, in-vivo bakteriyolojik yanıtın ölçülmesidir fakat sadece otitis media, sinüzit ve menenjit gibi belirli infeksiyonlarda buna olanak vardır (108).

4.2.4.1. Farmakokinetik (PK)

Farmakokinetik parametreler; antibiyotiğin zaman içindeki serum konsantrasyonunu ve infeksiyon yerine penetrasyonunu belirtir. Absorbsiyon, biyoyararlanım, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve eliminasyon kavramları ile ilişkilidir (108).

4.2.4.2. Farmakodinamik (PD)

Serum konsantrasyonu, ilacın farmakolojisi ve toksikolojisi arasındaki ilişkiyi, ayrıca bakterinin duyarlılığını, öldürme ve kalıcı etkilerini (post antibiyotik etki) tanımlamaktadır (108).

4.2.4.3. Post Antibiyotik Etki (PAE)

İN-vitro PAE; mikroorganizmanın antibiyotik ile karşılaşmasından sonra üremesinin inhibe olduğu süre olarak tanımlanmaktadır. İn-vivo PAE; serum ya da infeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonu MİK'in altına düştükten sonra bakteri sayısının 1 log₁₀ artması için gereken süre ile kontrol grubunda gereken süre arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (109).

Zamana ve konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotikler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin bakterisit etkileri MİK'lerinin düşük ama sık dozlarında en üst düzeydedir, yüksek ilaç dozları bakterisit etkide artış sağlamaz (110).

Tablo 4.2.4.3. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre gruplandırılması

Zamana bağlı etki gösterenler	Konsantrasyona bağlı etki gösterenler
Beta-laktamlar	Aminoglikozidler
Makrolidler	Florokinolonlar
Klindamisin	Ketolidler
Glikopeptidler	Metronidazol
Oksazolidinonlar	
Glisilsiklinler	

(111) Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. International journal of antimicrobial agents. 2002;19(4):349-53

Konsantrasyona bağlı etki sağlayan antibiyotiklerde bakterisidal etki sağlamak için MİK'un üzerinde mümkün olduğunca yüksek bir konsantrasyon sağlanmalıdır (112).

Tablo 4.2.4.3. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre önemli PK/PD indeksleri

Etki şekli	Antibiyotik	PK/PD
Konsantrasyona bağımlı	Aminoglikozidler	AUC/MİK
	Florokinolonlar Daptomisinler	Cmax/MİK
	Ketolidler	
	Metronidazol	
Zamana bağımlı	Beta-laktam	T>MİK
PAE az-orta	Eritromisin	
	Oksazolidinon	
	Klindamisin	

Zamana bağımlı	Glikopeptid	AUC/MİK
PAE uzun	Tetrasiklin	
	Azitromisin	

(111) Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. International journal of antimicrobial agents. 2002;19(4):349-53

4.2.4.4. Mutant Önleme Konsantrasyonu (MÖK)

Mutant önleme konsantrasyonu, in-vitro olarak yoğun bir bakteri inokulumunda dirençli kolonilerin oluşmasını engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu olarak belirtilmektedir (109).

4.3. Makrolidler

1952 yılında Filipinler’de topraktan izole *Saccharopolyspora erythraea* (orijinal adı *Streptomyces erythreus*) suşundan elde edilen eritromisin, makrolidlerin ilk üyesidir. Eritromisinden sonra, 1980 ile 1990 (1980 yılında klaritromisin için patent başvurusu yapıldı. 1980 yılında bir Hırvat ilaç şirketi azitromisini keşfetti. 1987 yılında, bir Alman ilaç şirketi roksitromisini tanıttı) yılları arasında 2.kuşak eritromisin deriveleri roksitromisin, klaritromisin, azitromisin kullanıma girmiştir (113). Bu süreç sonunda makrolidlerin yeni sınıfını oluşturan ve ilk üyesi telitromisin olan semisentetik antibiyotik grubu ketolidler geliştirilmiştir (114). Günümüzde düşük yan etki, geniş etkinlik, yüksek doku ve serum düzeyleri ile önemini sürdürmektedir (113).

4.3.1. Ketolidler

Ketolidler; eritromisin dirençli suşlara (gram pozitif koklar gibi) karşı geliştirilmiş aktivite gösteren makrolid antibiyotiklerin yeni nesil temsilcileridir (115). Ketolid bileşikleri 50S ribozomal alt birimin peptidil transferaz sitesi ile etkileşerek bakterinin protein sentezini inhibe eder (116). Yapısına bakıldığında 14 üyeli eritronolid A halkasında iki değişiklik yapılarak elde edilmiştir. Makrolidlerde 3. pozisyonunda bulunan L-kladinoz yerine bir keton grubu, 6 pozisyonunda hidroksil grubu yerine ise bir metoksi grubu yerleştirilmiştir (18).

Ketolit, azitromisin ve klaritromisin gibi gelişmiş makrolidler; eritromisine göre uzun etki, geniş spektrum, iyi tolere edilebilirlik, gelişmiş farmakokinetik ve farmakodinamik etkiler gibi birçok avantaja sahiptir (117).

Telitromisin, eritromisindeki L-kladinoz'un yerine lakton halkasının C-3 pozisyonunda bir keto grubuna sahip olan en seçkin ketolittir (118). Telitromisin C11 / C12 pozisyonlarındaki aromatik N-sübstitüe karbamat uzantısı ile diğer ketolid bileşiklerden ayrılır. Bu karbamat uzantısı, ilacın hedefi olan 50S ribozomal alt birim afinitesini artırır. Böylelikle telitromisin ribozoma eritromisinden 10 kat, klaritromisinden 6 kat daha büyük afinite ile bağlanır (6).

Telitromisin efflux veya indüklenbilir erm metiltransferaz mekanizması ile eritromisine karşı direnç gösteren patojenlere karşı etkilidirler (119). Beta-laktamazlar, gram-negatif patojenler, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* karşı yüksek aktiviteye sahiptir. *H. influenzae*'ya karşı in vivo aktivitesi azitromisinden daha yüksek, in vitro olarak *H. influenzae*'ya karşı azitromisin ile benzer aktivite gösterir (120).

4.3.2. Makrolidlerin Kimyasal Yapısı

Homojen bir antibiyotik grubu olan makrolidler yapısında makrosiklik lakton (aglikon) halkası ve buna bağlı bir ya da iki deoksiriboz radikali (glikon) içerir. Halka üzerinde hidroksil, alkil, keton grubu, nötür ve bazik şekerler ile birleşmiştir (5).

Bu şekerler genellikle kladinoz ve desosamindir (121). Dimetilamin grubunu ihtiva eden bir başka şeker parçasının varlığı da makrolitlerin temel yapısındanadır (122). İçerdikleri lakton halkası sayısına göre 14 üyeli (eritromisin, roksitromisin, klaritromisin, diritromisin, fluritromisin), 15 üyeli (azitromisin), 16 üyeli (spiramisin, josamisin, midekamisin, rokitamisin, miokamisin) şeklinde gruplara ayrılmaktadır (123).

4.3.3. Makrolidlerin Etki Mekanizması

Tüm makrolidler bakterilerde RNA bağımlı protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler (124). Özgül olarak etkilerini göstermek için 70S bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanırlar. Böylelikle oluşan polipeptidin ribozom üzerindeki kanala bağlanmasında etkili olurlar. Sonuçta

stabilizasyon bozulur ve oluşmakta olan 10-15 aminoaside ulaşmış polipeptid protein sentezini tamamlayamadan ribozomdan ayrılır böylelikle fonksiyonel protein sentezi inhibe edilmiş olur (7).

Makrolid / ribozom etkileşimi ile meydana gelen etkide bakteri protein sentezinin inhibe edilmesinde; polipeptid zincir uzatmasını engelleyen peptidil transferaz girişimi, ribozomal translokasyon inhibisyonu ve peptidil-tRNA'nın zamansız dekolmanı etkilidir (125).

Ketolidler ribozoma eritromisinden 10-100 kat daha fazla bağlanmaya eğilimlidir (18). Ayrıca ketolidler, 23S rRNA'nın II bölgesine bağlanma konusunda daha aktiftir (18).

4.3.4. Makrolidlerin Farmasötik Şekilleri

Eritromisin 14 üyeli makrosiklik lakton halkası içermektedir, bu yapıya bir amino şeker olan desosamin ve bir nötr şeker olan L-kladinoz molekülleri yarı yarıya bağlanmaktadır (18). Klaritromisin 14 üyeli halka yapısına sahiptir, eritromisindeki lakton halkasının C6 konumundaki hidroksi grubu metoksi ile yer değiştirilerek elde edilmiştir. Yapılan bu değişiklik ile mide asidine dayanıklılık ve oral biyoyararlanım artırılmış, gastrointestinal intolerans azaltılmıştır. Film kaplı tabletleri, yavaş salımlı tableti, intravenöz uygulama için flakonu ve oral kullanılan granül şeklinde süspansiyonları bulunmaktadır (18). Azitromisin 15 üyeli lakton halkasına metil bağlanmış nitrojen eklenmesi ile eritromisinden elde edilmiştir, azalid antibiyotik olarak bilinirler. Bahsedilen bu değişiklikle aside daha dayanıklılık artırılmış, yarılanma ömrü uzatılmış, doku penetrasyonu artırılmış ve gram negatif bakterilere daha etkin hale getirilmiştir (18). Azitromisinin, oral kullanım için kapsül, film kaplı tablet ve toz (süspansiyon için) formları mevcuttur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 2005 yılında toplum kökenli pnömoni, akut bakteriyel sinüzit tedavisinde kullanmak için tek doz 2 g/60 mL'lik formunu onaylamıştır (126).

Klaritromisin'in doku konsantrasyonu ve absorpsiyonu eritromisinden daha iyi olmasına rağmen, azitromisinden daha düşüktür. Klaritromisin'in hızlı salımlı tabletlerinin tepe plazma konsantrasyonu yiyecekler ile birlikte kullanıldığında % 24 oranında artmaktadır, ancak toplam biyoyararlanım değişmemektedir (127).

4.3.5. Makrolidlerin Klinik Kullanımı

Enterobacteriaceae grubu ile *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili olmayan makrolid grubu antibiyotikler birçok gram pozitif ve bazı gram negatif mikroorganizmalara etki etmektedir. Etkili oldukları mikroorganizmalar gözden geçirildiğinde *Streptococcus pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* ve bazı riketsiya suşları dikkat çekmektedir (128).

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının birçoğu eritromisine duyarlı bulunmakla birlikte, tedavi sırasında direnç gelişme riski oldukça fazladır (129). Genellikle, makrolid antibiyotikler alt solunum yolu infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, tetanoz infeksiyonları, kulak infeksiyonları, ağız infeksiyonları, göz infeksiyonları, bağırsak infeksiyonları, üst idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde reçete edilir (8)

Eritromisinde FDA'nın onayladığı endikasyonlar;

- *S.pyogenes* veya *S.pneumoniae*'ya bağlı solunum yolu infeksiyonları
- Boğmaca
- Listeriyoz
- *Mycoplasma pneumoniae* pnömonisi, *Lejyonella* pnömonisi
- Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
- Difteri (tedavi ve *Corynebacterium diphtheriae*'in eradikasyonu)
- Eritrazma (*Corynebacterium minutissimum*)
- *Entamoeba histolytica*'ya bağlı barsak amibiyazı
- *Neisseria gonorrhoeae*'ya bağlı akut pelvik inflamatuvar hastalık

- *Ureaplasma urealyticum*'a bağlı nongonokokkal ¼retrit
- Primer sfiliz
- *Chlamydia trachomatis* infeksiyonları

Yenidoğan konjunktiviti ve pn¼monisi, gebelikteki ¼rogenital infeksiyonlar ile tetrasiklinlerin kontrendike olduğu ¼retral, endoservikal ve rektal infeksiyonlarda kullanılmaktadır.

Azitromisinde FDA'nın onayladığı endikasyonlar;

- *H.influenzae*, *M.catarrhalis* veya *S.pneumoniae*'ya bağlı KOAH akut alevlenmesi
- *S.pneumoniae* veya *H.influenzae*'ya bağlı pn¼moni
- *S.pyogenes*'e bağlı tonsillofarenjit
- *S.pyogenes* ve *S.agalactiae* nedenli deri ve yumuşak doku infeksiyonları
- *C.trachomatis*'e bağlı nongonokokkal ¼retrit ve servisit
- Dissemine *M.avium* complex infeksiyonu

Haemophilus ducreyi, *Treponema pallidum*, *Ureoplasma*, *G.vaginalis*' e bağlı cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar ile *Shigella*, *Campylobacter* ve *Salmonella* bağlı kolera, turist diyeresi ve enterit durumlarında ve *S. serovar* paratyphiye bağlı enterik ateşte kullanılmaktadır (130-132).

Klaritromisinde FDA'nın onayladığı endikasyonlar;

- *S.pyogenes*'e bağlı tonsillofarenjit
- *H.influenzae*, *M.catarrhalis* veya *S.pneumoniae*'ya bağlı akut maksiller sin¼zit
- *H.influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *M.catarrhalis*, *S.pneumoniae*'ye bağlı KOAH akut alevlenmesi (133).
- *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae* veya *C.pneumoniae*'ya bağlı toplum k¼kenli pn¼moniler (134).

- *S.aureus* veya *S.pyogenes* kaynaklı komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonları,
- *M.avium* complex, *M.intracellulare* nedenli dissemine infeksiyonlar,
- *H.influenzae*, *M.catarrhalis* veya *S. pneumoniae*'ya bağlı akut otitis media.

Ayrıca *Toxoplasma* ve *H.pylori* infeksiyonlarında da sık sık kullanılmaktadır. *M.leprae*'ye karşı bakterisidal etkinliği klinik olarak kanıtlanmıştır. AIDS'li hastalarda, *M.avium*'un neden olduğu infeksiyonlarda klaritromisin tedavi ve profilaksisi oldukça etkilidir (135).

Telitromisin özellikle toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyon etkilidir. Etki spektrumu penisilin ve eritromisine dirençli *L.pneumophila*, *S.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *M.pneumoniae*, *Enterococcus* türleri ve bazı anaerob bakterileri kapsar (136).

Josamisin ve rosamisin; eritromisine dirençli olan birçok gram-pozitif aerobik ve anaerobik koklara karşı fizyolojik pH'larda in vitro olarak etkilidirler (137). Rosamisin; eritromisin ve josamisinden daha düşük konsantrasyonlarda *S. aureus* ve *S. Epidermidis*'in üremesine inhibitör etki gösterirken, enterokoklara karşı da etkindir (138).

4.3.6. Makrolidlerin Diğer Etkileri

Makrolid grubu antibiyotikler antimikrobiyal özelliklerine ek olarak immün sistemi modifiye eden etkiler ve yararlı anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (9). Proinflamatuar mikrobiyal toksinler ve diğer hastalık oluşturma faktörlerinin üretimini inhibe ederler (125). Bu durum ilk olarak steroide-bağımlı astım hastalarında araştırılmıştır (139).

Bir çalışmada troleandomisin uygulanan astımlı hastaların astım kontrolünde belirgin bir değişiklik olmadan kullanılan steroid dozlarında belirgin bir şekilde azalma belirlenmiştir (140). Bu durumun kısmen steroid metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklandığı, troleandomisin'in metilprednizolon klirensini %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (141).

Diffüz panbronşiolit hastalığı solunum yollarının progresif inflamatuvar bozukluğudur. Klinik olarak kronik öksürük, aşırı balgam, nefes darlığı, kronik sinüzit ve Psödomonas kolonizasyonu ile kendini göstermektedir (142). Tesadüfi olarak, diffüz panbronşiolitli bir hastada eritromisin'in tedavide klinik sonucu iyileştirdiğinin bulunması, makrolidlerin inflamatuvar havayolu hastalıklarında tedavi edici ajan olarak kullanımını gündeme getirmiştir (143). Uzun süreli makrolid tedavisi 5 yıllık sağkalım oranını %63'ten %92'ye yükselmiştir (142).

Aterosklerozun şiddetini azaltma veya yeniden gelişimini önleme ve Crohn hastalığının potansiyel etkeninin eradikasyonu gibi etkileri bildirilmiştir (10). Makrolidlerin antipsödomonal aktivitesi de önemlidir (144).

Saviola ve ark aktif RA'lı hastalarda metotreksat ve metilprednizolona klaritromisin eklenmesinin etkinliğini araştırmış; 4 haftalık klaritromisin ilavesinin hastalığın remisyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir. (145).

4.3.7. Makrolidlerin Yan Etkileri

Advers ilaç reaksiyonların çoğu ilacın normal etkisinin bir uzantısıdır. Bu gibi durumlarda ilacın farmakolojik etkisine yanıt abartılıdır buyüzden doz ayarlanmalıdır. İlaça ya da metabolitlerine karşı immünolojik reaksiyonlar ve toksik etkiler de advers etkilere neden olabilir (146). Ayrıca konağın genetik yapısı, ilaç uzaklaştırma mekanizmaları ve eşlik eden sağlık sorunları istenmeyen reaksiyonların gelişmesine neden olabilir (147).

Nispeten toksisitesi az olan makrolidlerin en yaygın yan etkileri mide bulantısı, kusma, gastrointestinal irritasyon, karın ağrısı, diyare ve iştahsızlık şeklinde sıralanmaktadır (148). Nadiren baş ağrısı, baş dönmesi / hareket hastalığı, uyku hali, koku ve tat duyuları (ağızda metalik tat) değişikliğidir (18). Tat ve koku bozuklukları en sık makrolidlerde (en sık klaritromisindedir bunu azitromisin, roksitromisin ve telitromisin takip eder) bildirilmektedir. Hastaların şikayeti sıklıkla ilaç kullanımının ilk 3 gününde (ilk 3 haftaya kadar) ortaya çıkmakta ve ilaç bırakıldıktan sonra ortalama 35 gün içinde düzelmektedir (149). Kolit, pankreatit, kolestatik sarılık, akut hepatit ve reversibl ototoksosite ise oldukça seyreklerdir (150).

Makrolidlerin ciddi yan etkileri QT intervalini uzatarak bradikardi ve ventriküler aritmeye neden olmalarıdır. Eritromisin intravenöz uygulanırken yavaş infüze edilmeli ve QT intervalleri monitörize edilmelidir (151). ABD Gıda ve İlaç İdaresi bu konuya dikkate çekmek için 2012 yılında bir uyarı yayınladı (130).

Eritromisin ile bildirilen fakat yeni makrolidler ile bildirilmeyen durumlar; ileus, ülseratif özefajit, pankreatit, nefrit, hepatik yetmezlik, hemolitik anemi, miyastenia gravisin akut ekssarasyonu, psikiyatrik bozukluklar, hipertrofik pilor stenozu, hipotermi, erkek infertilitesi, tinnitus, pseudomonas koliti riskleri hatırd tutulmalıdır (148).

Klaritromisin kullanımında ara sıra baş ağrısı, kötü koku, karın ağrısı, diyare ve mide bulantısı görülür. Gastrointestinal toksisite ve doz bağımlı meydana gelen işitme kaybı eritromisinden daha az görülür. Kolestatik hepatit zaman zaman rapor edilmektedir (148). Nörotoksik etkiler santral sinir sisteminin (SSS) baskılanması (konfüzyon ve donuklaşma) veya eksitasyonu (ajitasyon, deliryum, psikoz) şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bandettini ve arkadaşları klaritromisin'in indüklediği bilinç bulanıklığı ile ilgili bir non konvülsif status epileptikus (NCSE) olgusu ile karşılaşmışlardır (152). Klaritromisin kullanımına bağlı olarak myastenik sendrom ve sensori-nöral duyu kayıpları da bildirilmektedir (153, 154).

Azitromisin genellikle iyi tolere edilir, yan etkileri hastaların %1-5'inde (gastrointestinal problemler, baş ağrısı ve baş dönmesi) kendini gösterir (18). Karaciğer enzim nadirde olsa yükselmeye neden olabilir. Eritromisin kullanımına bağlı gelişen reversibl doza bağımlı işitme kaybı azitromisin ile bildirilmemiştir (155).

Genel makrolid yan etkileri ketolidlerde de görülmektedir. Telitromisin, onay öncesi ve klinik kullanım esnasında yan etkiler açısından güven vermesine rağmen, 2006 yılından itibaren ciddi ve hatta ölümcül hepatotoksisiteler bildirilmiştir. Ayrıca akut karaciğer yetmezliğine neden olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Hastalarda %0,27-2,1 oranında diplopi, bulanık görme, odaklanma bozukluğu gibi göz problemleri kendini göstermektedir (156). FDA, 2007 yılında telitromisin kullanımını hafif ve orta şiddetteki toplum kökenli pnömonilerle sınırlandırmıştır. Miyastenia gravis hastalarında, görme bozukluğu ve şuur kaybı durumunda kullanılmamasını bildirmiştir (123).

4.3.8. Makrolidlerde direnç gelişimi

Makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde değişik mekanizmaların rolü vardır. Bakteri hücre duvar permeabitesinin azalması, efluks pompa sistemi, 50S ribozom subünitindeki mutasyon ve 50S ribozomal subünitindeki 23S ribozomal RNA'nın adenin metilasyonu ile direnç gelişimi görölmektedir (157).

Ribozomal Hedefin Değişmesi: 50S ribozomal altbirimdeki 23S rRNA'da spesifik adenin molekülünün metilasyonu ile ribozomda yapısal değişiklik meydana gelir ve ilacın ribozomal RNA'ya bağlanması azalır. Metilasyondan sorumlu olan enzimler erm (eritromisin ribozom metilasyon) gen bölgesince kodlanır. Kromozom plazmid veya transpozonlar üzerinde bulunan bu genler yapısal veya indüklenbilir karakterdedir (158).

Mikroorganizmaların makrolidlerle (M) beraber, linkozamid (L) ve streptograminlere (SB) de dirençli hale gelmesinden dolayı bu direnç MLSB direnci olarak adlandırılır (157). Metilasyon ile ribozomal bağlanma bölgesini değişime uğratarak tüm MLSB grubu antibiyotiklere direnç gelişmesine neden olur (çapraz direnç). Çapraz direnç gelişimi *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Bacteroides* gibi bakterilerde belirlenmiştir (158).

Aktif Pompa Sistemleri: *Staphylococcus epidermidis* suşlarında bulunan bazı genlerin 14 ve 15 üyeli makrolidlere dirençten sorumlu yapısal ve indüklenebilen bir protein sentezlediği belirlenmiştir (159).

4.4. İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimi; besinlerin, besin desteklerinin, formülasyondaki yardımcı maddelerin, çevresel faktörlerin, diğer ilaçların, hastanın ilaca olan yanıtının değişmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. İlaçlar arası etkileşimler (ilaç-ilaç etkileşimi) yararlı olabildiği gibi zararlı da olabilmektedir (160). İlaç-ilaç etkileşimlerinin üç olası sonucu vardır; ilaçların etki ve/veya yan etkisinde artma, etki ve/veya yan etkide azalma, etkileşim içinde olan ilaçlardan beklenmeyen bir yanıtın ortaya çıkması şeklindedir (14).

Advers ilaç reaksiyonlarının % 10-20'sinden sorumludur ve bunlar önlenebilir etkileşimlerdir (13). İlaç-ilaç etkileşiminde; yatkınlık, yaş, polifarmasi ve genetik polimorfizm gibi risk faktörleri dikkatle değerlendirilmelidir (161).

İlaç etkileşimleri farmakolojik olarak ise 3 farklı sınıfa ayrılır;

- Farmasötik etkileşimler
- Farmakodinamik etkileşimler
- Farmakokinetik etkileşimler (162).

4.4.1. Farmasötik İlaç Etkileşimleri

Farmasötik ilaç etkileşimleri iki bileşiğin fiziksel ve/veya kimyasal olarak uyumsuz olmasından kaynaklanan etkileşimdir (163).

4.4.2. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Birden fazla ilacın aynı fizyolojik süreçlerden etkilendiği durumlarda farmakodinamik ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir. Aynı reseptör düzeyinde inhibitör etki yaratırken farklı reseptörleri kapsayan etkileşimler inhibitör veya potansiyelize edici olabilir. İlaçlar spesifik reseptörlere agonist ya da antagonist etki eder. Bu durum farmakolojik etkide artma (additif ya da sinerjik) ya da azalma şeklinde kendini gösterir (162). Agonist/antagonist bakış açısının gelişen tüm fizyolojik süreçleri açıklamada yetersiz kalması ters agonizma kavramını gündeme getirmiştir (164).

4.4.3. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

Farmakokinetik ilaç etkileşimleri ilaç diğerinin absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımını değiştirdiğinde oluşan etkileşimlerdir (162).

İlacın vücuttan emilimini etkileyen faktörler; yaş, midenin HCl sekresyonu, gastrik boşalma zamanı, intestinal motilite, safra asidi sekresyonu olarak sıralanabilir. Temel emilim mekanizması non-iyonize ilaç moleküllerinin lipofilik gastrointestinal mukozasından pasif difüzyon ile alınmasıdır (165).

İntestinal epitelde P-glikoproteini, CYP3A4 enzimi ile yakın yerleşimli olup CYP3A4 enzim inhibisyonuna neden olan pek çok ajan aynı zamanda P-glikoproteinini de inhibe edebilir. Hem CYP3A4 hem de P-glikoproteini substratı olan

bir ilaç her iki proteini de inhibe eden başka bir ilaç ile kombine olarak verildiğinde ilk ilacın metabolize olmamış formunun emilimi artacaktır. İlacın hepatik metabolizması ve dolayısı ile renal ve/veya biliyer ekskresyonu da azalacağından ilaç miktarı bariz olarak artmış olacaktır (166).

Metabolizmada meydana gelen değişiklikler ilaç-ilaç etkileşimi patofizyolojisindeki en karmaşık mekanizma olup, karaciğer enzimlerinin inhibisyonu veya indüksiyonu ile ortaya çıkar. Sitokrom P450 enziminin inhibe edilmesi, bazı ilaçların metabolizasyonunu azaltarak konsantrasyonunu yükseltmektedir. Örneğin; klaritromisin CYP3A4 tarafından katalize edilen simvastatin metabolizasyonu üzerine güçlü bir inhibitördür ve böylece miyopati riskini artırmaktadır (167).

İlaçlar, temel olarak faz I ve faz II reaksiyonları olmak üzere iki ana metabolik yoldan metabolize olurlar. Faz I reaksiyonlar; oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz iken faz II reaksiyonlar; konjugasyon, glukorinidizasyon, sülfatlaşma, asetilasyon ve metilasyondur (168).

4.4.3.1. Sitokrom P450 sistemi

Sitokrom enzimleri oksidasyon ve redüksiyona uğrayabilme, organik moleküllere oksijen ve elektron taşıyabilme ve bağlanabilme kapasiteleri olan izoenzimlerin oluşturduğu enzim grubudur. Steroidonerjik CYP enzimleri ve Xenobiotic CYP enzimleri olmak üzere iki büyük gruptan oluşmaktadırlar. Steroidonerjik CYP enzimleri; steroidler, safra asidleri, kolesterol ve prostoglandin biyosentezinde etkilidir. Xenobiotic CYP enzimleri ise yabancı maddelerin (toksinler, ilaçların, karsinojenler gibi) inaktivasyonu ve oksidasyonunu yaparlar (169).

Sitokrom P450 enzimleri hepatositlerde en yüksek konsantrasyonda bulunmakla birlikte, hücrenin mitokondri veya endoplazmik retikulumunda da bulunabilir (170). Bunun dışında intestinal mukozada (CYP3A3/4), beyinde (CYP2D6), ve böbrekte (CYP3A5) de bulunurlar (171). İntestinal mukozada bulunan CYP3A4 ilk geçiş metabolizmasında önemli role sahip olup substratlarının portal dolaşıma daha az oranda katılmasına yol açar (172).

CYP enzimi tarafından metabolize edilen herhangi bir ilaçla, bu enzimin inhibisyonu ya da indüksiyonunu yapan başka bir ilaç arasında ilaç etkileşim potansiyeli mevcuttur (169). İlaçlar aracılığı ile CYP450 enzimlerinin indüklenmesi,

ilacın metabolizmasını veya indüklenmiş CYP450 için substrat fonksiyonu yapan diğer ilaçların stimülasyonuna neden olabilir. Genellikle ilacın metabolizması hızlanır, vücuttan daha hızlı atılır ve metabolik olarak daha aktif formları meydana gelir (173).

İlacın bir veya daha fazla CYP izoformunun sentezini uyarması sonucu ortaya çıkan indüksiyon genellikle günler ve/veya haftalarla ifade edilen bir süreci kapsar. Etkilenen enzim izoformunun substratı olan ilacın metabolizması üç kata kadar artabilmektedir (172). Aynı zamanda indüksiyon ile terapötik ajanların toksik metabolitleri oluşur ve konsantrasyonları yüksek orana ulaşırsa hücre hasarları meydana gelir. Oluşan metabolit genellikle esas komponentten daha az aktif olmasına rağmen bazı ilaçlarda daha aktif ajanlar oluşabilir (17).

CYP izoformlarının inhibisyonu kompetitif ya da non-kompetitif inhibisyon şeklinde olabilir. İki ilaç aynı CYP için substrat olduğunda kompetitif inhibisyon durumu ortaya çıkar. Bu tür inhibisyon doza bağımlıdır, klinik anlamlılığa ulaşması için CYP izoformunun doyumluğa ulaşması gerekmektedir (172).

İndüksiyonun aksine inhibisyon durumu ilacın uygulanmasından hemen sonra meydana gelir, ancak maksimal inhibisyon için ilacın plazma seviyesinin kararlı hale gelmesi gerekmektedir. İlaç kesildikten sonra inhibitör etkinin süresi ilacın yarı ömrü ve inhibisyonun türü ile belirlenir. Non-kompetitif inhibisyon, ilaç CYP izoformuna geri dönüşümsüz olarak bağlandığında ortaya çıkan inhibisyonudur. Daha uzun sürelidir çünkü inhibe edici ilaç sistemden uzaklaştıktan sonra etkilenen enzimin tekrar yapılması gerekmektedir (172).

Her CYP izoformu farklı oranlarda ilaç metabolizmasında yer alır, dolayısıyla ilaç-ilaç etkileşimlerinde bulunma sıklıkları da değişkendir. CYP3A karaciğerde en yaygın olarak bulunan CYP izoformu olup, ilaç etkileşimleri içinde en sık yer alandır. Özellikle CYP3A4 ilaçların %50'sinden fazlasının metabolizmasında yer alır (172). CYP izoformlarının substratı olan çeşitli ilaçlar ve inhibitörleri Tablo da gösterilmiştir.

Tablo 4.4.3.1. CYP 450 ile metabolize olan çeşitli ilaçlar ve inhibitörleri

Enzim	Substrat	İnhibitör
CYP1A2	Asetaminofen, kafein, fenotiyazinler, tersiyer TSA (amitriptilin, imipiramin)	Fluvoksamin, kinolonlar
CYP2C9	Fenitoin, naproksen, varfarin	S-varfarin
CYP2C19	Fenitoin, TSA (amitriptilin, imipiramin), propranolol, omeprazol, diazepam, barbituratlar	Fluvoksamin, fluoksetin
CYP2D6	Kodein, oksikodon, haloperidol, sekonder TSA, dekstrometorfan, fenotiyazinler, B-blokerler	Kinidin, fluoksetin
CYP3A3/4	Sedatize edici olmayan antihistaminikler (terfenadin, astemazol), kinidin, tersiyer TSA, benzodiyazepinler (alprazolam, midazolam), kalsiyum kanal blokerleri, azol antibiyotikler, makrolidler, SSRİ, kortikosteroidler	Norfluoksetin, ketokonazol, eritromisin, greyfurt suyu

(171) Ciummo PE, Katz NL. Interactions and drug-metabolizing enzymes. American pharmacy. 1995;NS35(9):41-51; quiz -3.

4.4.3.2. Genetik polimorfizm

İlaç metabolizmasında yer alan enzimlerin düzeyleri genetik yapıya göre bireysel farklılıklar gösterebilir. Genetik polimorfizm CYP2A6, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19 izoformlarında saptanmış olup polimorfizm frekansı etnik gruplara göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirirken farmakogenomik yapı ayrı bir önem kazanmaktadır (166).

Etnik kökene göre CYP2D6 fenotipi değerlendirildiğinde zayıf metabolize edicilerin oranı Afro-Amerika'lılarda %0-2 Asya'lılarda %1'den az, beyaz ırkta %5-10, çok hızlı metabolize ediciler ise Asya'lılarda %0,5-2,5, Akdeniz'lilerde %7-12, Doğu Afrikalılarda ise %29 kadardır (174).

İlacın efektif kan düzeyine ulaşması için çok hızlı metabolize ediciler daha yüksek ilaç dozlarına ihtiyaç duyarken, zayıf metabolize ediciler ise daha düşük dozlarda veya ilaç dozları arası sürenin açılması ile ilacın terapötik doz üzerine çıkması önlenabilir. Aktivasyonu CYP gerektiren ilaçlarda ise bu durumun tersi söz konusudur. Buna örnek olarak; kodein'in morfine aktivasyonu CYP2D6 gerektirmekte olup hızlı metabolize edici bireyde beklenenden daha yüksek dozlarda morfin düzeylerine ulaşılabilir (175).

4.4.4. Makrolidlerde İlaç Etkileşimi

Klinik acıdan önemli istenmeyen ilaç etkileşimleri ile zaman zaman karşılaşmaktadır. Etkileşebileceği bilinen ilaçların kullanıldığı bir hasta grubunda %0,3 oranında ilaç etkileşimleri ortaya çıkmaktadır (176). Yapılan çeşitli çalışmalarda ilaç etkileşimleri cerrahi girişim geçirmiş hastalarda %1, hastanede yatan diğer hastalarda %22 ve ayakta izlenen hastalarda %23 oranında gözlenmiştir (177).

Ergotamin ve dihidroergotamin, benzodiazepinler, statinler, kinidin ve disopramid, teofilin, terfenadin, karbamazepin, varfarin, sildenafil, kolşisin, siklosporin ve takrolimus gibi ajanlar makrolid grubu antibiyotikler ile etkileşmektedir (18).

Teofilin ile birlikte kullanıldığında, teofilinin kan düzeyi yükselerek toksik etkiler ortaya çıkabilir (148). Potasyum kanal blokörlerinin eritromisin biyoyararlanımını azalttığı, klaritromisin biyoyararlanımını artırdığı belirlenmiştir (178).

Makrolid antibiyotiklerin (özellikle; eritromisin, klaritromisin ve telitromisin) antihipertansif bir ilaç olan ve zaman zaman aritmi tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokörleri ile eş zamanlı kullanımında hipotansif etkinin artacağını ve şok gelişebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (179).

Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma statin ile birlikte makrolid kullanımının rabdomiyaliz riskini yükselttiğini gösterilmiştir (19), aynı zamanda miyopati riskinde artışa neden olduğunu belirlemiştir (180).

Eritromisin oral antikoagülanların (varfarinin) metabolizmasını azaltarak kanmaya neden olurlar (181).

Genç bir kişide akut infeksiyon nedeniyle kısa süreli makrolid kullanımıyla ilişkili ortaya çıkan risk, KOAH veya bronşektazili hem yapısal kalp hastalığı hem de QT aralığını uzatan ilaçları kullanan yaşlı bir hastada uzun süreli kullanım ile ilişkili ortaya çıkan riskten farklı olmaktadır (182). Eski makrolidlerin (eritromisin ve klaritromisin) kullanımı yerine, azitromisin kullanımı eski makrolidlerden daha az kardiyak aritmi ile ilişkilidir bu yüzden seçim azitromisinden yana olmalıdır (183). Ancak azitromisin ile de QT uzaması ve kardiyak arrest olguları bildirilmiştir (184).

Klaritromisin'in ilaç etkileşimlerinde CYP450 enzimleri aracılığıyla gerçekleşmekte, ancak klinik yansıması daha az görülmektedir. Sisaprid, pimozid, terfenadin ve astemizol'ün klaritromisin ile kullanımı bu ilaçların kardiyotoksik etkileri ve torsades de pointes olasılığından dolayı kontrendikedir (18). Sitokrom P450 inhibisyonu yapan klaritromisin; teofilin, siklosporin, takrilimus, karbamazepin'in plazma konsantrasyonlarını 4 kat artırır, birlikte kullanımlarında doz ayarlanmalıdır. Rifabütin ve rifampisin ile yan etki insidansı artar, digoksin ile verildiğinde ise plazma digoksin düzeyi artar ve izlem gerekir. Diğer etkileştiği ilaçlar arasında; ritonavir, zidevudin, fluoksetin, nitrazepam, ergotamin, loratidin, terfenadin, oral antikoagülanlar ve metilprednizolondan bahsedilebilir (185).

Karbamazepin plazma düzeyinin klaritromisin kullanımı ile arttığı, ilk olarak 1993 yılında yapılan bir çalışmada bildirilmiş ve konsantrasyon oranının azaltılan karbamazepin dozuna rağmen artması, metabolik düzeyde etkileşimle açıklanmıştır (186). Makrolid grubu ilaçların çocuklarda kullanımının giderek artması nedeniyle teofilin, karbamazepin ve terfenadin kullanan çocuklarda reçetelendirilmemesine dikkat edilmelidir.

Sitokrom P450 enziminin indüksiyonu nedeniyle meydana gelen etkileşimler azitromisinde minimal düzeydedir. Azitromisin ile kullanıldığında lovastatin, varfarin, siklosporin, disopramid ve teofilin toksisitesi bildirilmiştir (18). Dizopiramid kullanan hastanın tedavisine azitromisin eklendiğinde, dizopiramid'in serum düzeyi yükselerek ventriküler taşikardi geliştiği bildirilmiştir (187). Varfarin ile kullanımında netlik olmamakla birlikte varfarin'in antikoagülan etkisinin güçlendiği düşünülmektedir bu yüzden hasta takip edilmelidir (188).

Telitromisin ile sisaprid veya pimozidin kullanımı kontredikedir, bunun yanında statinler, rifampin ve ergot alkaloidleri ile birlikte kullanımından da kaçınılmalıdır. Digoksin, midazolam, metoprolol, oral antikoagülanlar ve diğer CYP3A4 enzimleriyle metabolize olan ilaçlar çok dikkatli kullanılmalıdır (18).

Fentanilde CYP3A4 ile metabolize olmaktadır, eritromisin ve klaritromisin gibi ilaçlar fentanil metabolizmasını yavaşlatıp uzamış ilaç etkisine neden olabilir (189).

Tablo 4.4.4. Makroild grubu antibiyotikler ile etkileşen ilaçlar

Makrolidler	Eritromisin	Klaritromisin	Azitromisin	Telitromisin
Amiodaron	Karbamezapin	Rifampisin	Antiasidler	Rifampisin
Disopiramid	Valproat	Busulfan	Proteaz inhibitörleri	Siklosporin
Propafenon	İtrakonazol	Doksorubisin	Teofilin	St john's wort
Prokainamid	Ketakonazol	Fosfamid		Repaglinid
Kinolonlar	Varikonazol	İmatinib		Barbitüratlar
Kinupristin / dalfopristin	Kolşizin	İrinotekan		Karbamezapin
Arsenik trioksit	Busulfan	Vinblastin		Fenitoin
Vorikonazol	Doksorubisin	Vinorelbin		İtrakonazol
Posakonazol	Dosetaksel	Vinkristin		Ketakonazol
Flukonazol	Fosfamid	Toremifen		Varikonazol
Dolasetron	İmatinib	Siklosporin		Alprazolam
Venlafaksin	İrinotekan	Kortikosteroid		Triazolam
TCA	Vinblastin	Sirolimus		Modafinil
Terfenadin	Vinorelbin	Repaglinid		
Mizolastin	Vinkristin	Karbamezapin		

Hidroksizin	Toremifen	Fenitoin
Lumefantrin	Siklosporin	İtrakonazol
Klorokin	Kortikosteroid	Ketakonazol
Hidroksiklorokin	Sirolimus	Varikonazol
Meflokin	MAOI	Kolşizin
Kinin ile artemether	Repaglinid	Almotriptan
Pentamidin izetionat	Almotriptan	Eletriptan
Fenotiyazinler	Eletriptan	Tolterodin
Pimozid	Tolterodin	NNRTIs
Sotalol	Bromokriptin	Proteaz İnhibitörleri
Parenteral bronkodilatatörler	Kabergolin	Alprazolam
Atomoksetin	Klozapin	Triazolam
Opioidler	Proteaz inhibitörleri	Midazolam
Rifabutin	Midazolam	Teofilin
Takrolimus	Triazolam	Modafinil
Oral antikuagulanlar	Alprazolam	Silostazol
Reboksetin	Teofilin	Omeprazol
Egot türevleri	Simetidin	
Buspiron	Potasyum tutucular	

Zafirlukast	Rosuvastatin
KKB	Östrojenler
Digoksin	Galantamin
Ivabradin	Silostazol
Simvastatin	
Atorvastatin	
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri	

(15) Karalliedde L. Adverse drug interactions : a handbook for prescribers. London: Hodder Education; 2010. lxxv, 771 p. p.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında Kahramanmaraş ili Dulkadiroğlu ve Onikişubat ilçesinden farklı sağlık kuruluşları çevresinde olmasına dikkat edilerek birer eczaneden 05.05.2015/16.02.2016 tarihleri arasında makrolid grubu antibiyotik içeren reçeteler temin edilmiştir. Seçilen eczanelerden Özkem Eczanesi; Onikişubat ilçesi Yörük Selim Devlet Hastanesi çevresinde, Kümbet Eczanesi; Dulkadiroğlu ilçesi Kümbet Sağlık Ocağı çevresinde yer almaktadır. Kesitsel nitelikte olan bu çalışmaya katılmayı kabul eden eczane eczacısına ve diğer çalışanlarına çalışma hakkında bilgi verilip sözlü onamları alınmıştır. Makrolid grubu antibiyotiklerin reçetelenen diğer ilaçlarla ve var ise kullanılan kronik ilaçlarla etkileşimini incelemek amacı ile yapılan bu çalışmadaki reçete seçiminin tek kriteri makrolid grubu antibiyotik içermesi olup her yaşta hasta grubu çalışma kapsamına alınmıştır. Piyasada bulunan makrolid grubu antibiyotiklerin formülasyon ayırımına gidilmeden 100 hasta, 100 reçete olarak incelemesi yapılmıştır. Hastaların demografik bilgilerinin yanısıra, varsa komorbid hastalıkları ve bu hastalıklar için kullandıkları ilaçlar da kaydedilmiştir. Hastaların kullandıkları toplam ilaç sayıları kaydedilmiştir. Birden fazla etken madde içeren ilaçlar sayılırken ve ilaç etkileşimi için değerlendirilirken etken madde sayısı göz önüne alınmıştır (ibuprofen+chlorpheniramine+pseudoephedrine etken maddelerini içeren Coldfen için ibuprofen, chlorpheniramine ve pseudoephedrine ayrı ayrı değerlendirilmiştir). Reçetede toplam ilaç sayısı ile kullanılmakta olan toplam ilaç sayısı dikkate alınarak potansiyel ilaç etkileşimlerinin taranması elektronik ortamda bir "Interaction Checker" programı (Medscape) ile yapılmıştır. Bu programın seçilme nedeni; etkileşimin ciddiyetinin yanında etkileşiminin mekanizması ve takip edilmesi gereken parametreler konusunda ayrıntılı bilgi vermesi olmuştur. İlaç etkileşimleri; ciddi etkileşimler, anlamlı etkileşimler, orta derecede etkileşimler, kontrendike etkileşimler, minör etkileşimler olarak 5 ana başlık altında değerlendirilmiştir. Bu programın eksik kalan ve çalışmamızda sınırlanmamıza neden olan tek yanı bazı etken maddelerin programa kayıtlı olamaması nedeni ile ilaç etkileşim değerlendirilmesine katılamamasıdır. Çalışmada reçetesi kullanılan birkaç hastanın; acil servise başvuru sonrası reçetesi ve ilerleyen birkaç gün içerisinde poliklinik muayenesi ile yeni reçetesi sistemden görünmekte olup genel hatları ile aynı ilaçları içeren bu iki reçeteden hastanın hangilerini kullandığının ayırımının net olarak yapılamaması çalışma

esnasında karşılaşılan sorundur. Bu durumdaki hastanın sistemde aynı tarihte kullandığı görünen tüm ilaçlar ilaç etkileşim sistemine girilip değerlendirmeye katılmıştır.

Çalışma için gerekli Etik Kurul Onayı, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmış (10. Kısımda belirtilmiştir) tir.

Tablo 5.1. İlaç etkileşimlerinin ciddiyeti

Etkileşim Düzeyi	Tanım
Ciddi Etkileşim	Bu ilaçlar arasındaki etkileşim hayatı tehdit edici olabilir veya kalıcı hasar bırakabilir. Bu ilaçlar genellikle beraber kullanılmazlar, medikal müdahale gerektirir. Alternatif olan bir ilaç kullanılmalıdır.
Anlamlı Etkileşim	İlaç etkileşimi hastanın genel durumunda bozulmaya yol açabilir. Etkileşimin bulguları açısından hasta izlenmelidir. Medikal müdahale veya tedavi değişikliği gerekebilir.
Orta Derecede Etkileşim	Etkileşimin klinik etkileri sınırlıdır ancak tedirgin edici olabilir. Etkileşimin bulguları konusunda hasta izlenmelidir.
Kontrendike Etkileşim	Endikasyona ters etkiler oluşturur, kullanılmamalıdır.
Minor Etkileşim	Birlikte uygulanan ilaçların etki mekanizmalarına bağlı olarak etkileşim oluşabilir. Kombine edilen ilaçlara göre azalmış veya artmış etki konusunda dikkatli olunmalıdır.

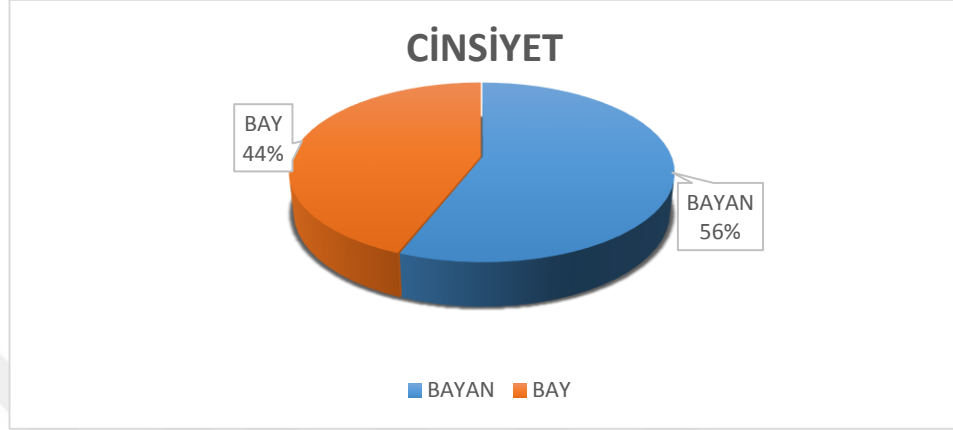
Veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) sürüm 20.0.0 paket programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde çoklu karşılaştırmalar için one way ANOVA/Tukey testi kullanılırken tekli karşılaştırmalarda kolon istatistiği uygulanmıştır. Anlamlılık seviyesi $p \leq 0,05$ olarak belirlendi. Potansiyel ilaç

etkileşimlerinin cinsiyet, yaş, komorbid hastalık durumu ve kullanılan ilaç grupları ile arasındaki görülme sıklıkları grafikler kullanılarak verildi.



6. BULGULAR

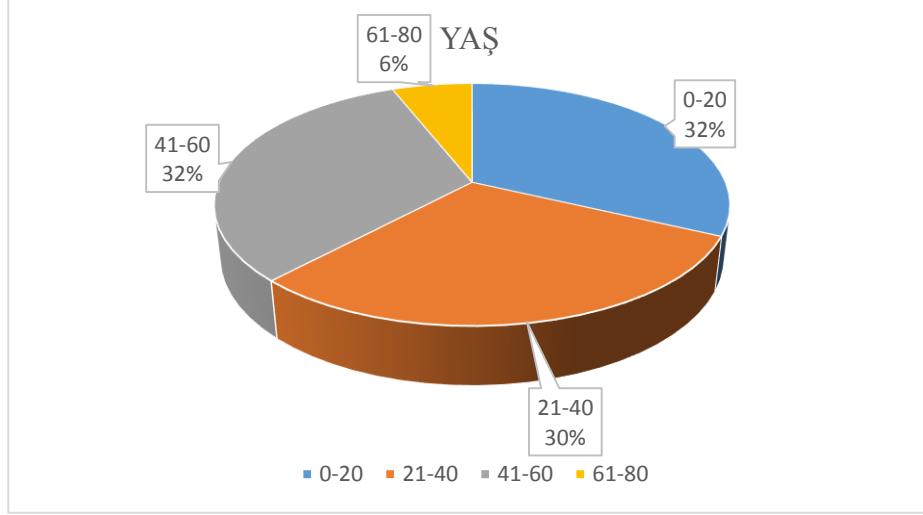
Çalışma kapsamında makrolid grubu antibiyotik içeren reçete kullanan 100 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar cinsiyet, yaşlılık durumu, kullanılan ilaçlar, etkileşim türleri dikkate alınarak çeşitli analizler yapılmıştır.



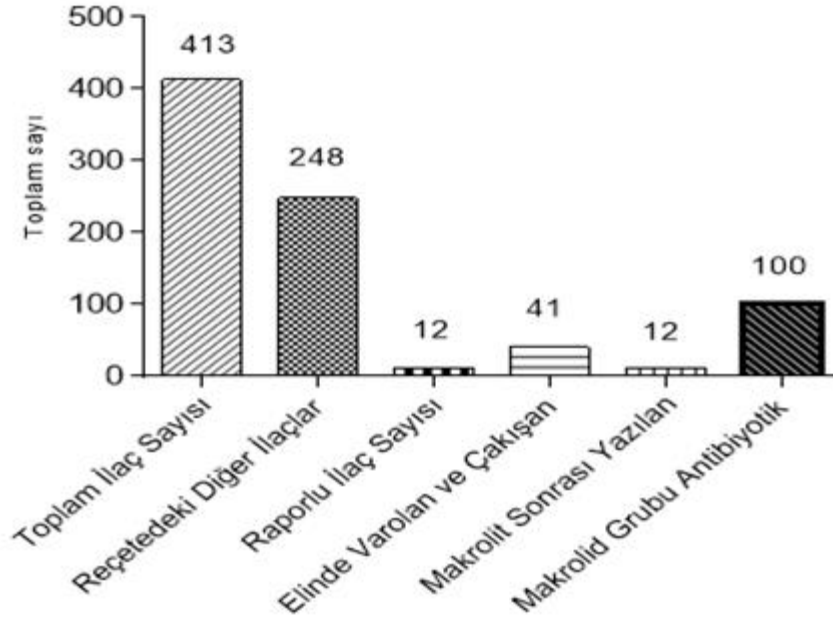
Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Değerlendirilen 100 hastanın 44 tanesi bay 56 tanesi bayandır. Reçeteler toplanırken bay bayan ayırımına gidilmemiş olup, bay/bayan sayısının birbirine yakın bulunması ilaç etkileşimini incelerken cinsiyet durumunu değerlendirmemizde kolaylık sağlamıştır.

Hastalar yaşlılık durumuna göre değerlendirilip 4 gruba ayrıldı. 0-20 yaş arasında 32 kişi, 21-40 yaş arasında 30 kişi, 41-60 yaş arasında 32 kişi, 61-80 yaş arasında 6 kişi yer almaktadır. İlk üç grup % olarak birbirine yakın sayıda hasta içermesine rağmen son grupta hasta sayısı düşüktür.



Şekil 6.2. Hastaların yaş dağılımı

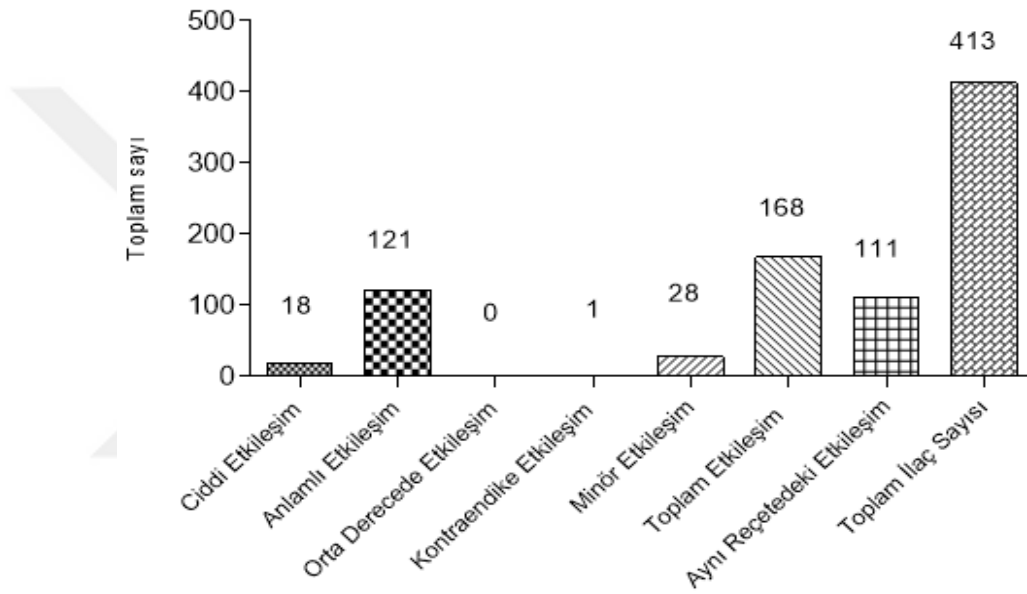


Şekil 6.3. Hastaların kullandığı ilaçlar

Çalışma kapsamındaki 100 reçete incelendiğinde toplam ilaç sayısı 413 olarak bulunmuştur. Her reçete bir makrolid içerdiğinden 100 tanesi makrolid grubu antibiyotiktir. Bu ilaçların 12 tanesi kronik hastalık nedeni ile kullanılan raporlu ilaç, 41 tanesi hastanın makrolid grubu antibiyotik kullanmaya başlamadan önce elinde olup makrolid kullanım tarihleri ile çakışan, 12 tanesi ise makrolid grubu antibiyotik

kullanılmaya başlandıktan sonra reçetelenen ve makrolid kullanım tarihleri ile çakışan ilaçlardır. Kalan 248 ilaç ise reçetede ki diğer ilaçları ifade etmektedir.

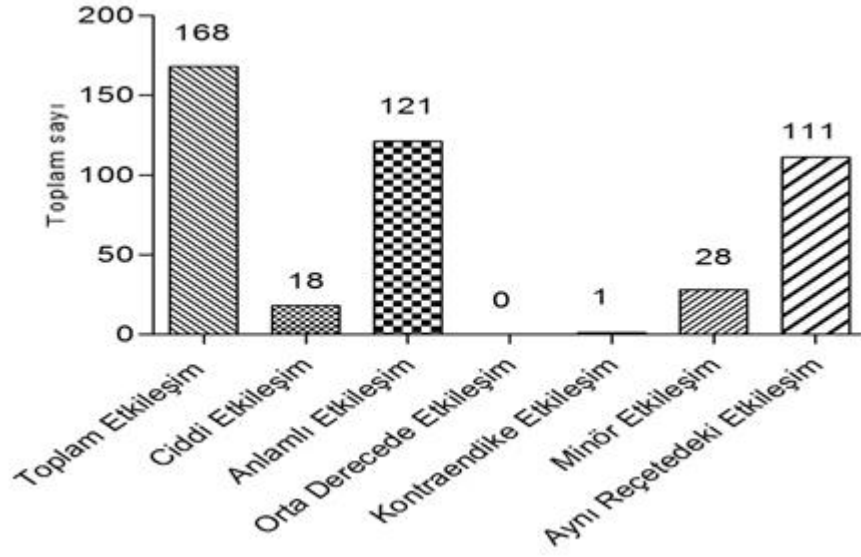
Şekil değerlendirildiğinde her reçete ortalama 4 ilaç içermekte olup makrolid grubu antibiyotik verilen hastalık durumu için ekstradan 2 ya da 3 ilaç daha reçetelenmektedir. Makrolidlerin raporlu ilaç ve makrolid sonrası yazılan ilaçla eş zamanlı kullanılma oranı aynı olup %2,9'dur. Makrolid öncesi yazılan reçeteki ilaçlarla eş zamanlı kullanım oranı ise %9,9 şeklindedir. İncelenen reçete öncesi ilaçlarla çakışma, incelenen reçete sonrası ilaçlarla çakışmaya oranla %7 daha fazladır.



Şekil 6.4. Toplam İlaç Sayısının Etkileşim Türleri İle Değerlendirilmesi

100 reçedeki toplam 413 ilacın etkileşim durumu değerlendirildiğinde; ciddi etkileşimlerin (18, %4,3) anlamlılık durumu 0,001(***) şeklinde anlamlı olarak bulunmuştur. Anlamlı etkileşim görülen ilaç sayısı 121, oranı %29,9; anlamlılık durumu ise 0,05(*) ile anlamlı olarak belirlenmiştir. Orta derecedeki etkileşimlere hiçbir reçetede rastlanmamış olup herhangi bir anlamlılık durumu değerlendirilmemiştir. Kontrendike türünde etkileşime sadece 1 reçetede rastlanmış olup anlamlılık durumu 0,001(***) ile anlamlı bulunmuştur. Minör etkileşimler 28 ilaçta görülmüş olup oranı %6,7; anlamlılık durumu ise 0,001(***) şeklindedir. Toplam ilaç sayısının etkileşim türleri ile değerlendirilmesi sonucunda anlamlı

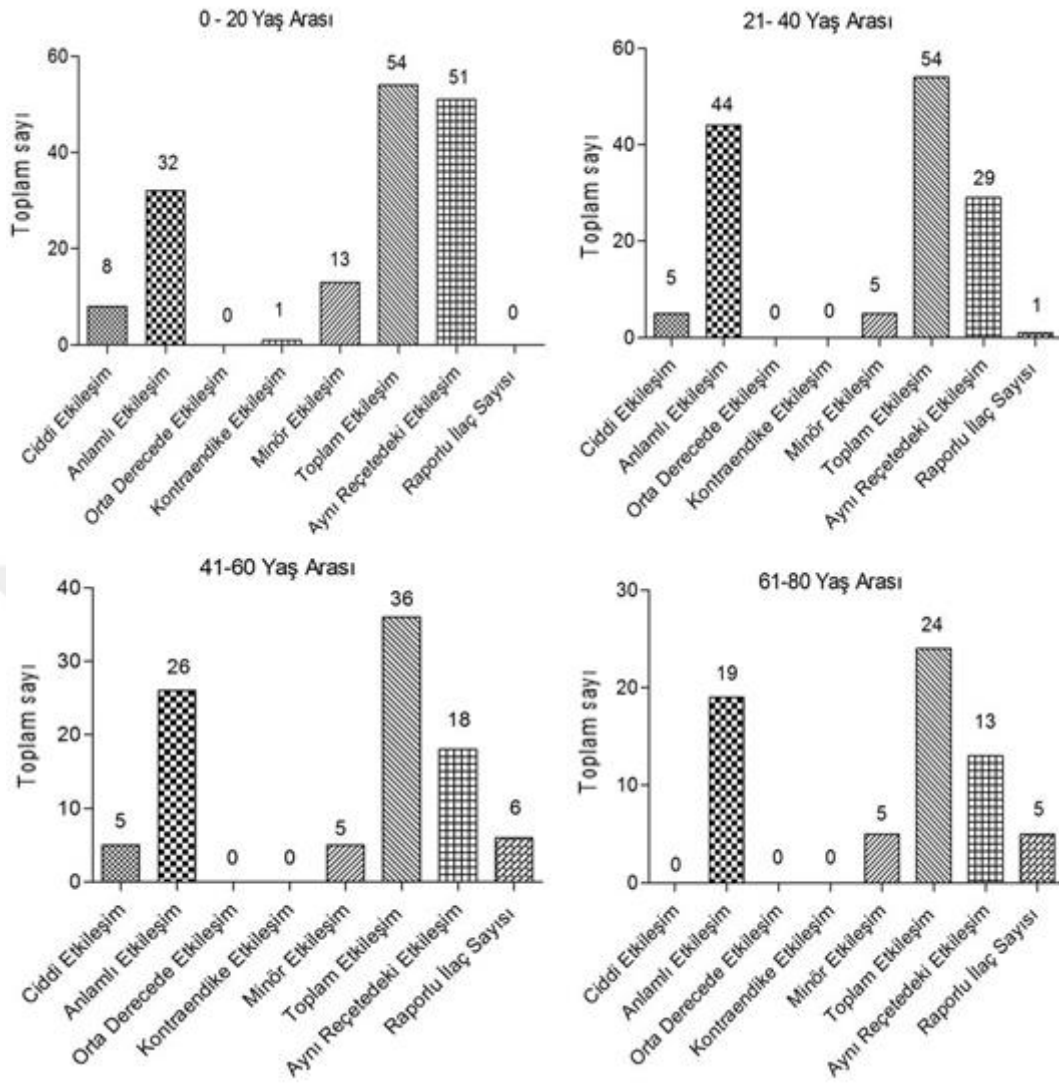
etkileşimler olduğu görülmektedir. 100 reçetede toplam 168 etkileşim incelenmiş olup %40,6 gibi yüksek bir oran karşımıza çıkmaktadır. Aynı reçetede etkileşim durumu değerlendirildiğinde ise 111, %26,8 oranında etkileşime rastlanmış anlamlılık durumu 0,05(*) olarak bulunmuştur. Aynı reçetede etkileşim(%26,8) ile farklı reçetede etkileşimler(%13,7) kıyaslandığında; aynı reçetede 2 katı oranda etkileşim görülmektedir.



Şekil 6.5. Toplam Etkileşim Sayısının Etkileşim Türleri İle Değerlendirilmesi

İncelenen 100 reçetede toplam 168 etkileşimle karşılaşılmış olup etkileşim türleri ile değerlendirildiğinde; 18 ciddi etkileşim(%10,7), 121 anlamlı etkileşim(%72), 1 kontrendike etkileşim(%0,59), 28 minör etkileşim(%16,6) ile karşılaşılmıştır. Toplam etkileşim ile aynı reçetede etkileşim kıyaslandığında %66 olarak bulunmuştur. Anlamlılık durumları değerlendirildiğinde ise 0,05'ten büyük bulunmuş olup herhangi bir anlamlılık ifade etmemektedir.

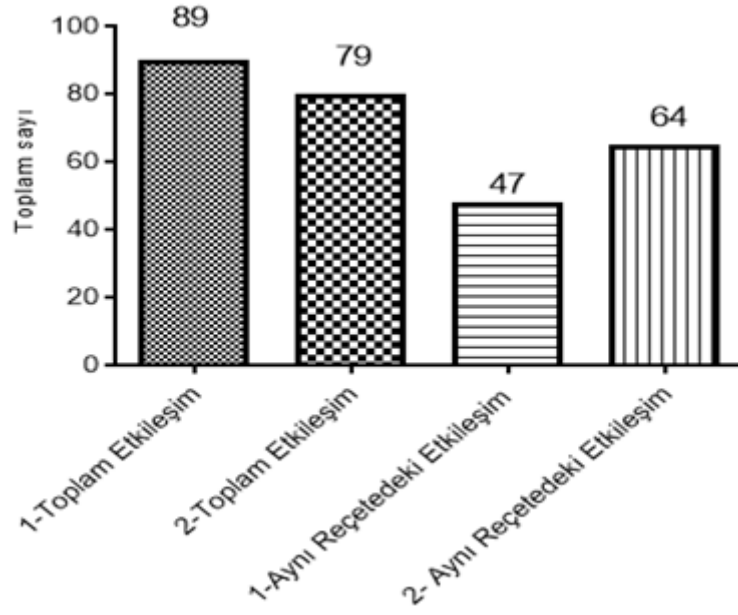
% olarak değerlendirildiğinde toplam etkileşime kıyasla aynı reçetede fazla miktarda etkileşim ile karşılaşılmaktadır.



Şekil 6.6. Yaşlılık durumu ve etkileşim türü karşılaştırması

İncelenen 100 hasta yaş aralıklarına göre 4 gruba ayrılmış, her yaş grubu için etkileşim türleri ayrı ayrı değerlendirilmiş olup 0,001(***) ile hepsi anlamlı bulunmuştur. Yaşlılık durumunun değerlendirilmesinde ise; anlamlı etkileşim yaşlılık durumu karşılaştırılmasında 0,05(*), yaşlılık durumunun diğer etkileşimlerle karşılaştırılmasında 0,001(***) oranlarında anlamlılıkla karşılaşılmıştır. Aynı reçetede olan etkileşim sayısı ile yaşlılık durumu 0,05(*), aynı reçetede olan etkileşim sayısı ile yaş 0,001(***), toplam etkileşim sayısı ile yaş 0,001(***) şeklinde anlamlı bulunmuş olup toplam etkileşim sayısı ile yaşlılık durumu arasında herhangi bir anlamlılığa rastlanmamıştır.

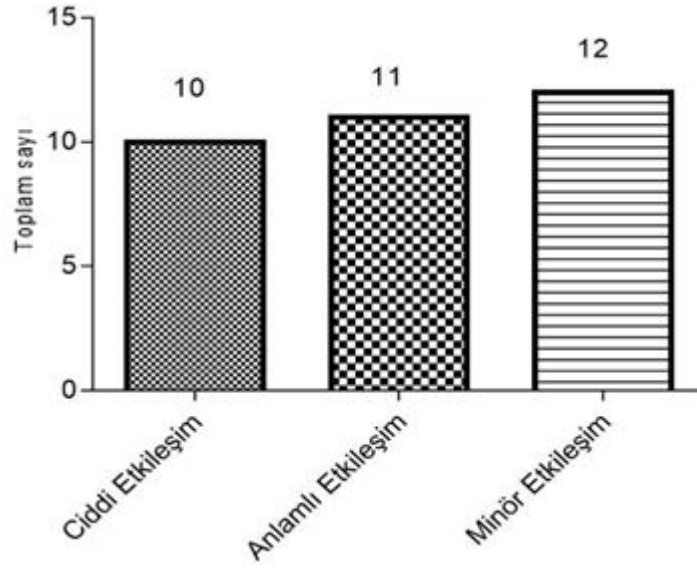
Yaş grupları karşılaştırıldığında en fazla ciddi etkileşime 0-20 yaş arasında (8 tane) rastlanmış olup, 21-40 ve 41-60 yaş arasında 5'er etkileşime rastlanmıştır. 61 yaş üstü hastalarda herhangi bir ciddi etkileşime rastlanmamıştır. Anlamlı etkileşim 0-20 yaş arasında 32, 21-40 yaş arasında 44, 41-60 yaş arasında 26, 61-80 yaş arasında 19 şeklinde olup en fazla anlamlı etkileşim orta yaşta görülmüştür. Orta dereceli bir etkileşim ile hiçbir reçetede karşılaşılmamışken; kontrendike etkileşim sadece 1 reçetede bulunmuş ve 0-20 yaş grubundadır. Minör etkileşimler en fazla 0-20 yaş arasında (13 tane) olup diğer yaş gruplarında 5'er tanedir. Toplam etkileşim durumu değerlendirildiğinde genç hasta gruplarında daha fazla etkileşimlere rastlanmaktadır (0-20 ve 21-40 yaş grubunda 54'er tane) 41-60 yaş grubunda 36 tane etkileşim varken en az etkileşim 19 tane ile 61-80 yaş grubundaki hastada görülmüştür. Aynı reçetede ki etkileşim sayısı 51 tane ile en fazla genç hasta grubunda görülmekte, 0-20 yaş arasında sadece 3 etkileşim farklı reçeteden kaynaklanmaktadır. 21-40 yaş arasındaki 54 etkileşimin 29 tanesi aynı reçete kaynaklı olup, aynı reçetede etkileşimle karşılaşılma oranı %53 gibi yüksek bir rakamdır. 41-60 yaş arasındaki etkileşimlerin %50'si aynı reçeteden %50'si farklı reçeteden kaynaklanmaktadır. 61-80 yaş arasındaki 6 hasta değerlendirildiğinde aynı reçetede 13 tane (%54) etkileşime rastlanmıştır. Yaş grupları değerlendirildiğinde en fazla etkileşim, anlamlı etkileşimler katagorisinde bulunmuştur. En fazla minör etkileşim %24 ile 0-20 yaş grubunda en azı ise %9,2 ile 21-40 yaş arasındadır. Raporlu ilaçlar değerlendirildiğinde ise; 0-20 yaş grubunda raporlu ilaca rastlanmayıp 21-40 yaş grubunda (1 tane) en az, 41-60 yaş grubunda 6 tane ve 61-80 yaş grubunda 5 tane bulunmaktadır.



Şekil 6.7. Cinsiyete Göre Toplam Etkileşim Ve Aynı Reçetede Etkileşim Karşılaştırması

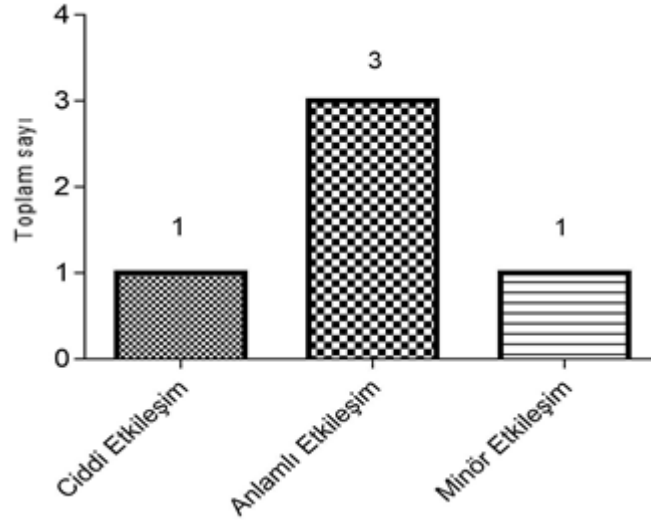
Numaralandırma 1: bayan, 2: bay şeklindedir

Çalışılan reçetelerde 56 bayan hastanın reçetesindeki toplam etkileşim sayısı 89 iken aynı reçetede etkileşim sayısı 47 olarak belirlenmiştir. 44 bay hastada ise toplam etkileşim sayısı 79 iken aynı reçetede etkileşim sayısı 64 olarak değerlendirilmiştir. Bayanların aynı reçetesindeki etkileşim oranı %52,8 iken baylarda bu oran %81'e çıkmaktadır.



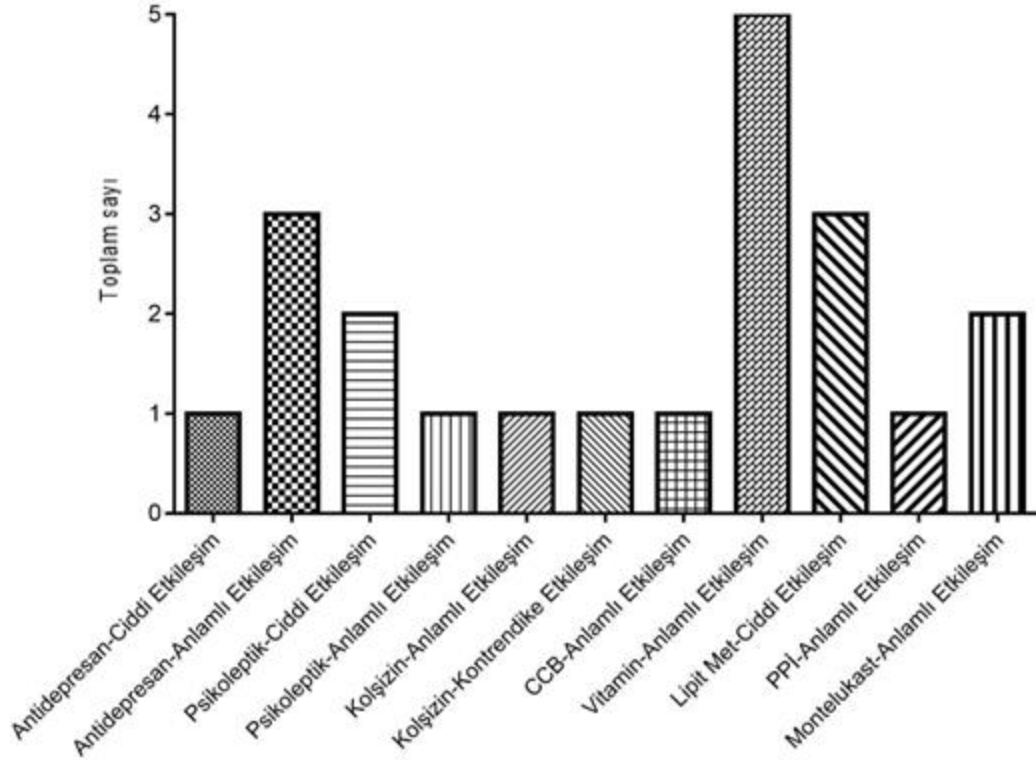
Şekil 6.8. Makrolid Grubu Antibiyotik Ve Kortikosteroid Etkileşimi

İncelenen reçetelerde makrolid grubu antibiyotiklerin en fazla etkileşim gösterdiği ilaç grubu kortikosteroidlerdir. Reçetelerde toplam 33 etkileşimle karşılaşılmışken bunlar 10 ciddi etkileşim, 11 anlamlı etkileşim, 12 minör etkileşim şeklinde dağılım göstermektedir.



Şekil 6.9. Makrolid Grubu Antibiyotik Ve Antibakteriyel Etkileşimi

Kortikosteroidlerden sonra en fazla etkileşim antibakteriyel grubu ilaçlarda görülmüştür. Buradaki etkileşimler; 1 tane ciddi etkileşim, 3 tane anlamlı etkileşim, 1 tane minör etkileşim şeklinde sıralanmaktadır.



Şekil 6.10. Makrolid Grubu Antibiyotik Ve Diğer İlaç Grupları Arasındaki Etkileşim

Çalışma kapsamındaki reçetelerde makrolid grubu antibiyotik ile antidepresan etkileşimi incelendiğinde 1 tane ciddi etkileşim ve 3 tane anlamlı etkileşim olmak üzere toplam 4 etkileşim ile karşılaşılmıştır. En önemli yanı etkileşimlerin sıradan etkileşimler olmamasıdır. Psikoleptik ilaç grubu değerlendirmesinde 2 tane ciddi etkileşim ve 1 tane anlamlı etkileşime rastlanmıştır. Kolşizim tedavisi alan hastalarda 1 tane anlamlı 1 tane kontrendike etkileşim görülmüştür. Çalışmadaki tek kontrendike kullanım burada gerçekleşmiştir. KKB ve PPI de 1'er tane anlamlı etkileşime rastlanmıştır. Dikkat çeken etkileşimlerden biriside makrolid antibiyotikler ile vitamin ilaçları arasındaki 5 tane olan anlamlı etkileşimdir. Lipit metabolize ilaç gruplarının etkileşimleri en üst etkileşim türü olan ciddi etkileşimlerden oluşmaktadır ve 3

reçetede karşımıza çıkmıştır. Montelukast değerlendirmesinde ise 2 reçetede anlamlı etkileşimler kendini göstermektedir. Makrolid grubu antibiyotiklerin ilaç grupları ile etkileşimi değerlendirildiğinde ciddi ve anlamlı etkileşimlerden oluştuğunu görmekteyiz.



7. TARTIŞMA

Bu bölümde makrolid grubu antibiyotik kullanan hastalarda meydana gelen etkileşimlerin incelenmesi amacıyla yürütülen araştırmanın bulguları literatür doğrultusunda tartışılmıştır. Demografik değişkenler için yapılan testlerinin sonuçları, araştırmaya uygun şekilde yapılan analizler sonucu tespit edilen bulgular, diğer araştırmaların bulguları ve karşılaştırmalar, en son kısımda da araştırmanın sınırlılıklarına ve gelecek çalışmalar için önerilere yer verilmiştir.

İlaç yan etkilerinin yaklaşık %20 ile %30'unun ilaç etkileşimleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Klinik olarak anlamlı etkileşimlerin her yaş grubundan hastayı etkilemesi yanında yaşlı hastaların %80'ini etkileyecek kadar artmış sıklıkta olduğu belirtilmektedir (190). İlaç etkileşimleri; çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olmakla beraber anlamlı oranda mortaliteye de neden olabilmektedir (191).

Makrolid grubu antibiyotikler birçok antibiyotik grubuna göre iyi tolere edilebilmesine rağmen CYP3A4 enzim sistemi ile etkileşimde olması sebebi ile bu enzim sistemi üzerinden metabolize edilen ilaçlar ile etkileşimi meydana gelmektedir. Makrolidlerin antidepresan, antiaritmik, antipsikotik, antiparkinson, antimigren, antigut, bazı antibiyotikler, antiepileptik, antikanser, antiasit, β blokörler, bronkodilatörler, çinko, kas gevşetici, immünomodilatörler, insülin, metotreksat, NSAİ, opioid, oral demir preparatları, oral antidiyabetikler, oral antikoagülanlar, periferik vazodilatörler, siklosporin, sükralfat, sodyum bikarbonat, tiroid hormon ilaçları ile birlikte kullanımı ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır (15).

Makrolid grubu antibiyotikler etkileşim olasılıklarına göre 3 grupta değerlendirilirler;

Grup 1: Bu grupta CYP3A4'ü kuvvetle inhibe eden eritromisin ve troleandomisin yer alır. İlaç etkileşimlerinin en yoğun yaşandığı gruptur.

Grup 2: Bu grupta klaritromisin yer alır, CYP3A4'e bağlanma afinitesi orta derecededir.

Grup 3: Bu gruba giren makrolidler azitromisin ve diritromisindir, CYP3A4'e bağlanmaz ve ilaç etkileşimleri minimal düzeydedir (21).

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin görülme sıklığı hasta popülasyonuna ve değerlendirme yapılan yer ile (poliklinik ya da yatan hasta) bağlantılı olarak değişkenlik göstermektedir. Acil serviste ayakta tedavi gören hastalarda ilaç etkileşim oranı %16 iken, aile hekimliklerinde tedavi edilen hastalarda %70 oranında potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır (192).

İlaç etkileşimleri, birlikte kullanılan ilaç sayısı arttıkça doğru orantılı olarak artmaktadır. İki farklı ilaç kullanan hastada tahmini ilaç etkileşim insidansı %5,6 olarak belirlenmişken, beş farklı ilaç kullanan hastada %56'ya, yedi farklı ilaç kullanan hastada ise %100'e kadar çıkmaktadır (193).

Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada potansiyel ilaç etkileşimi prevalansı iki ilaç kullanan hastalarda %13 iken yedi ve üzeri ilaç kullanımında prevalans %80'in üstüne çıkmaktadır (194).

Yapılan bir araştırmaya göre; ortalama komorbid hastalık sayısı 55-64 yaş aralığındaki hastalarda 2,9, 65-74 yaş aralığında 3,6 ve 75 yaş üzerindeki hastalarda ise 4,2 olarak bulunmuştur (195).

Çalışma yaptığımız hastalar yaş grubu olarak 0-21 yaş arasında 32 kişi, 21-40 yaş arasında 30 kişi, 41-60 yaş arasında 32 kişi, 61 üstü yaş grubunda ise 6 kişiden oluşmaktadır. Bu farklılık yaşlı hastaların sağlık kuruluşlarına ulaşım zorluğundan ya da 61 yaş üstü yaşam oranının düşüklüğünden kaynaklanabilir. İlk üç grubun benzer sayıda bireyden oluşması; etkileşimlerin aynı sayıda farklı yaş gruplarında etkisini incelememizde kolaylık sağlamıştır.

61-80 yaş grubunda yer alan toplam 6 hastada yapılan ilaç etkileşimi araştırması sonucunda ciddi etkileşime rastlanmasa da 19 anlamlı etkileşimle birlikte toplam 24 etkileşim belirlenmiştir. 6 hastada toplam 24 tane etkileşim görülmesi yukarıda da bahsedildiği üzere büyük olasılıkla polifarmasi kaynaklı bir durumdur. 41-60 yaş arasındaki 32 hastada, 26 tanesi anlamlı olarak değerlendirilen toplam 36 etkileşim belirlenmiştir. Bu gruptaki hastalarda 61-80 yaş grubundaki hastalara göre ilaç etkileşimine orantısız olarak daha az rastlanmıştır. Bu durum reçetenin meydana gelebilecek ilaç etkileşimleri açısından değerlendirmesi ile sağlanmış olabilir. Bu veriler yaşlılık durumuna göre ilaç etkileşim oranlarının değiştiğini göstermektedir. Tüm yaş gruplarında dikkati çeken bir diğer durum ise etkileşim durumunun anlamlı

etkileşim olarak değerlendirilen türden olmasıdır. Çalışmamızda ciddi ve minör etkileşimlere daha az sayıda rastlanılmıştır.

Bu durum değerlendirildiğinde hastalardaki polifarmasinin ve potansiyel ilaç etkileşim sıklığının literatür bilgilerinde de belirtildiği gibi yaşla birlikte artış gösterdiği belirlenmiştir.

Araştırmamızda incelenen 413 ilaç hem mevcut reçete ile hemde önce ya da sonra yazılan reçetelerle etkileşim göstermektedir. Belirlenen etkileşim türlerinin hepsi yapılan analizler sonucunda anlamlı olarak bulunmuştur. Anlamlılık durumlarının ciddi, kontrendike ve minör etkileşimlerde 0,001 olarak bulunması bu etkileşimlere gerçek anlamda dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

İncelenen 100 reçetede toplam 168 etkileşim belirlenmiş olup bunlar; %72 anlamlı etkileşim %16,6 minör etkileşim, %10,7 ciddi etkileşim, %0,59 kontrendike etkileşim şeklinde sıralanmıştır. Bu verilerde kolşizin'in yanlış endikasyonda kullanılmasından ortaya çıkan kontrendikasyon durumu dikkatimizi çekmektedir. Aynı reçetede etkileşim oranı %66 farklı reçeteden kaynaklanan etkileşimler %44 olarak belirlenmiştir. Bu durum reçete yazılırken etkileşim değerlendirmesi yapılmadığını ifade etmektedir.

Bu verilere göre doktorların ilaç reçeteleme esnasında etkileşim değerlendirmesi ve hastanın mevcut ilaç kullanım durumu hakkında anamnez almadığı kanısına varılabilir. Buradaki yanlış reçeteleme durumu ve diğer etkileşimler farmakolojik veri tabanlı etkileşim değerlendirme programları kullanılarak önlenebilirdi.

Jari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 sağlıklı gönüllüye günde iki kez 250mg klaritromisin ve eş zamanlı glibenklamid uygulanmıştır. Glibenklamid plazma proteinlerine % 99 oranında bağlanabilen CYP2C9 (196) tarafından esas olarak metabolize edilen sülfanilüre grubu antidiyabetik bir ilaçtır. Klaritromisin proteinlere bağlanmasını engelleyerek glibenklamid'in plazma konsantrasyonunu artırabilir ve böylece ilacın kan şekeri düşürücü etkisi artar. Bu iki ilacın birlikte kullanımı glibenklamid'in pik konsantrasyonu 1,25 oranında artırmış fakat kan şekeri fazları arasında anlamlı bir sapmaya neden olmamıştır. İncelenen vaka raporlarına göre

glibenklamid'in günde 1000mg klaritromisin ile eş zamanlı kullanımı ciddi hipoglisemilere (197) ve anlamlı farmakokinetik etkileşimlere neden olmaktadır (198).

Kendi çalışmamızı ele aldığımızda incelenen reçetelerdeki günlük klaritromisin kullanımı 1000mg ve üzeri şeklindedir. Hastalarımız arasında diyabet tedavisi görenler olmasına rağmen reçetelerinde glibenklamid bulunmaması nedeni ile bu etkileşime rastlanılmamıştır. Mevcut hastaların olası glibenklamid tedavisinde 1000mg ve üzeri makrolid alması nedeniyle mutlaka etkileşimle karşılaşılacaktır.

Ranolazin, stabil angina dirençli olan hastalarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır yeni bir bileşiktir. Metabolik biyotransformasyonu sitokrom P4503A4 aracılığı ile meydana gelir. Hastalar üzerinde yapılan çalışmalara göre; diltiazem, ketokonazol, verapamil, makrolid antibiyotikler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) proteaz inhibitörleri ve greyfurt suyu gibi CYP3A enzim sistemini inhibe eden ilaçların ranolazin ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (199).

Ajay ve arkadaşlarının incelediği vaka raporları ranolizin ve makrolid grubu antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımının özellikle yaşlı hastalarda nörolojik zayıflıklara neden olduğunu göstermiştir (200).

Daniel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya klaritromisin kullanan 51523 kişi ve azitromisin kullanan 52518 kişi katılmıştır. Toplam 104041 olan hastaların çalışmaya katılmadaki uygunluk kriterleri hemen hemen aynıdır. Kullanılan statinler incelendiğinde en fazla tercih edilen statin rosuvastatinin (% 76), pravastatin (% 21) ve fluvastatin (% 3) şeklinde sıralanmıştır. Hastalara araştırma süresince benzer statin ve makrolid dozları uygulanmıştır (201).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, klaritromisin ve eş zamanlı olarak CYP3A4 tarafından metabolize olmayan bir statin kullanan hastada akut böbrek hasarı, rabdomiyoliz için riskte mutlak artış, hiperkalemi, hastaneye yatış riski ve tüm bu nedenlere bağlı mortalitede artış görülmüştür. Azitromisin değerlendirildiğinde ise statin ile arasında mütevazı ama istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim artışı bulunmuştur. Bu çalışma ile makrolid antibiyotikler ve statinler arasındaki etkileşim ilaç metabolize edici enzim olan CYP3A4'un inhibisyonuna bağlanmıştır (201).

FDA CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı olarak güvenli bir alternatif olabilecek non-CYP3A4 metabolize statin kullanılmasını önermesine rağmen (202), yapılan çalışma yinede istenmeyen yan etkilerin görülmesinin muhtemel olduğunu göstermiştir. Toksikiteyi önlemek için statin ile daha az etkileşim gösteren azitromisin kullanımı önerilmektedir (201).

Thompson ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre en ciddi atorvastatin kaynaklı kas ile ilgili yan etkinin rabdomiyoliz olduğu belirlenmiş bunun nedeninin ise eş zamanlı makrolid grubu antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmiştir (203).

Klinik farmakokinetik bir çalışmada, simvastatin kullanan hastalara günde iki kez 2 gün eritromisin(500 mg) uygulanması serum simvastatin değerlerini 6 kat yükseltmiştir. Bu duruma göre, eritromisin ve simvastatinin eşzamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır (204).

Lovastatin ve eritromisin'in birlikte kullanılması ile ilişkili yaygın olarak rabdomiyoliz şeklinde komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu riski azaltmak için günlük 20 mg lovastatin doz sınırı olarak önerilmektedir (21).

İnceleme yaptığımız 100 reçetede lipit metabolize eden ilaçların makrolidler ile eş zamanlı kullanımıyla ciddi etkileşim olarak tanımlanan ilaç etkileşimlerine rastlanmıştır. Bu ilaçlar çalışmamızda ileri yaş hastalarda reçetelenmiştir. Bu yaş grubundaki hastaların tolerebilitesinin de düşük olacağı göz önüne alınırsa etkileşimlerin morbitideye neden olması muhtemeldir. Kronik olarak kullanılan bu ilaçların yeni reçetelenen ilaçlarla muhtemel etkileşimi değerlendirilmeden hastanın kullanımına sunulduğu aşıkardır.

Makrolidlerin teofilin ile etkileşimleri net olarak belgelenmiş ilaç etkileşimlerindedir. Çalışmaların çoğunda eritromisin veya klaritromisin uygulanması 7 gün sonra % 20-25 oranında teofilin klerensini azalmıştır (148). Etkileşim yüksek doz ve uzun süreli eritromisin tedavisi alan (> 1.5 g gün) hastalarda daha olasıdır (205).

Yapılan iki kontrollü çalışmada hem sağlıklı bireyler hem de hasta bireyler kullanılarak teofilin ile eş zamanlı dirithromisin kullanımının plazmada anlamlı değişikliklere yol açmadığı görülmüştür (206). İv aminofilin ve oral teofilin'in

azitromisin(250 mg gün) ile kullanımını araştıran çalışmaya göre kinetiğin fazla değişmemesine rağmen teofilin ile birkaç anlamlı vaka raporu yayınlanmıştır (207).

Varfarin dünya çapında en yaygın kullanılan derin ven trombozu, pulmoner emboli, atriyal fibrilasyon ve mekanik kalp kapağı olan hastalarda tedavinin ve tromboemboli gelişmesinin önlenmesi için reçete edilen oral antikoagülandır (208). CYP450 izoenzimlerinin inhibisyonu ile metabolize olan varfarin dar terapötik indekse sahip olması nedeni ile konsantrasyonunun takip edilmesi gerekmektedir (209).

Sürekli varfarin kullanan 65 yaş ve üstü 38762 hastaya eş zamanlı 15 gün süreli makrolid grubu antibiyotik kullanımı ile ilgili bir kohort çalışması uygulanmıştır. Bu durum hastalarda makrolid kullanmayanlara oranla 2 kat kanamaya ve kanama nedeni hastaneye yatışa neden olmuştur (209). İki ilacın zorunlu kullanımını gerektiren durumlarda INR takibi daha sıklı şekilde yapılmalıdır (209).

İncelenen reçetelerde antikoagülan tedavisi alan hastaya rastlanmamıştır.

Klinik ergotizm, ergot ve eritromisin'in eř zamanlı kullanımı ile yaygın şekilde ortaya çıkmaktadır (210). Araştırmalarda klaritromisin-ergotamin kullanımıyla dil iskemili ergotizm klinik vakaları tarif edilmişken daha önce böyle etkileşimli hiçbir vaka azitromisin veya dirithromisin ile bildirilmemiştir. Daha kapsamlı araştırmalar yapıłana kadar makrolid antibiyotiklerin herhangi biriyle ergot alkaloidleri birlikte kullanımdan kaçınmak mantıklı görünmektedir (211).

Yapılan araştırmalar sonucu hazırlanan raporlara göre oral makrolid uygulamasını takiben karbamezapin serum konsantrasyonunda 2 ile 4 kat artış meydana geldiği belirtilmiştir. Etkileşim sonrasında meydana gelen toksisite belirtileri eritromisin tedavinin başlangıcından sonraki 3 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Aynı etkileşim raporları klaritromisin içinde hazırlanılmışken (21) azitromisin kullanımında herhangi bir sakınca yoktur (212). Özetle, serum karbamazepin konsantrasyonları yakından izlenmeli ve hastalar eritromisin veya klaritromisin birlikte uygulama durumunda toksisite belirtileri için yakından gözlenmelidir (211).

Terfenadin CYP3A4 yolu aracılığıyla biyotransformasyona uğrayarak duyarlı kişilerde torsades de pointes neden olabilir (QT aralığını uzamasına) (213). Birçok durumda, terfenadin ile ilaç etkileşimleri astemizole de ekstrapole edilmiştir (211).

Loratadin, CYP2D6 tarafından bir dereceye kadar, CYP3A4 tarafından öncelikle metabolize edilen H1-reseptör antagonisti olan ilaçtır. Günde 3 kez 10 gün boyunca eritromisin(500 mg) kullanılan kontrollü bir klinik çalışmada loratadin'in klirensinin azaldığı belirlenmiş, bununla birlikte QT aralığındaki değişiklikler sınırlı olduğu için kısmen güvenli kabul edilmiştir (211).

Sisaprid gastroözofageal reflü, gastroparezi ve dispepsi için yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. İlaç, karaciğer ve bağırsak hem de geniş bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar (214).

Sisaprid ajan alan 13000 hastada yapılan araştırmada anlamlı sayıda taşikardi ve ekstrasistol durumlarına rastlandı. Sisaprid ilaç etkileşiminin ilk raporları eritromisinle yapıldıysa da tüm makrolidler ile etkileşim söz konudur. Ek veriler elde edilinceye kadar, herhangi bir makrolid antibiyotik ile sisapridin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (211).

Siklosporin düşük terapötik endekse sahip, yoğun olarak CYP 3A yolu ile metabolize edilen bu yüzden de makrolidler ile etkileşim için önemli potansiyeli olan ilaçlardandır. Eritromisin uygulamasını takiben siklosporin klirensinde önemli düşüşler ve EAA artışları çok sayıda klinik raporda belirtilmiştir (211). Spicer ve arkadaşlarına göre CYP3A4'un makrolid mekanizma ile ilgili etkisi sonucunda siklosporin'in kan konsantrasyonunda artış, klirensinde ise azalma meydana gelir (215).

Takrolimus yoğun CYP3A4 tarafından metabolize edilen ve siklosporin gibi P-gp tarafından taşınan yeni bir immünosupresif ajandır (216). Desmond Padhi ve arkadaşları takrolimus ile kronik tedavi altındaki hastalarda günde iki kez ilave eritromisin(1 gr) tedavinin 2 gün sonra takrolimusun dip konsantrasyonunda 6 kat artışa neden olduğunu klinik durum raporu ile belirlemiştir (217).

Spiller ve arkadaşları, kronik kinidin tedavisine günde dört kez intravenöz eritromisin(1 gr) ilaveli makrolid tedavisinin 5 gün sonra kinidin'in toplam klirensinde % 50'lik bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir (218).

Bu nedenle, kinidin ve eritromisin birlikte uygulandığında kinidin konsantrasyonları yakından izlenmelidir. Ayrıca, elektrokardiyogram (EKG)

yapılmalı, QT aralığında uzama ve torsades de pointese zemin hazırlayabilme durumu değerlendirilmelidir (211).

Klozapin nöroleptik ilaçların şizofreni tedavisinde kullanılan yeni bir antipsikotik ajanıdır. Eritromisin ve klozapinin birlikte kullanımıyla nöbet, uyuklama, oryantasyon bozukluğu şeklinde metabolik klerensin inhibisyonu yoluyla meydana gelen vaka raporları yayınlanmıştır (219).

Kontrollü bir farmakokinetik çalışmada, pimozid beraberinde günde iki kez 5 gün boyunca klaritromisin (500 mg) uygulanmasında plazma konsantrasyonlarında yükselme, QT aralığında önemli uzamalar yani kardiyotoksiste riskinde artışlar meydana gelmesi nedeniyle bu iki ilacın birlikte kullanımı kontrendike olarak bildirilmiştir (220).

CYP3A4 hem makrolidlerin hemde fentanil, alfentanil ve sufentanil metabolizmasında etkilidir. Breda ve arkadaşlarının hazırladığı bir vaka raporuna göre alfentanil'in yarılanma ömrü arttıkça eritromisin ile etkileşimler kendini göstermektedir. Aynı zamanda klaritromisin-fentanil etkileşimi anlamlı bir etkileşim olarak değerlendirilmiş olup bu durumlarda tercih edilen makrolid azitromisin veya doksisisiklin olmalıdır (221).

Hughes ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre digoksinin eş zamanlı makrolid antibiyotiklerle kullanımında p glikoprotein aracılı etkileşimler meydana gelmektedir. Makrolid grubu ilaçlar tek tek değerlendirildiğinde ise ilaç etkileşimleri en fazla klaritromisinde görülürken roksitromisin ve eritromisinde de kendini göstermektedir. Azitromisin ise digoksin ile eş zamanlı kullanımda güvenli ilaç olarak belirlenmiştir (222).

Çalışmamızda teofilin, ergot alkaloidleri, digoksin, karbamezapin, antihistaminikler, sisaprid, immünsupresif ajan, antiaritmik, nöroleptik ajan tedavisi alan hastalara rastlanmamıştır. Bu durum literatürde bahsedilen etkileşimlerin araştırmamızla desteklenememesine neden olmaktadır.

Yaptığımız araştırmanın sonuçlarına göre makrolid grubu antibiyotikler ile eş zamanlı kullanılan kortikosteroidler arasında yoğun şekilde ilaç-ilaç etkileşimi görülmektedir. İncelenen 100 reçetede toplam 33 kortikosteroid kullanımına bağlı etkileşim belirlenmiştir. Toplam etkileşimin %19,6'sını oluşturan bu etkileşimler

çalışmanın en dikkat çeken kısmıdır. Yapılan literatür taramalarında bulgumuzu destekleyecek makrolid-kortikosteroid etkileşimi hakkında net bilgiler elde edilememiştir. Literatürde kortikosteroidlerin düşük doz makrolidler ile kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde kullanımın görmekteyiz, bu konu üzerine yapılan çalışmalarda etki durumu değerlendirilmiş olup ilaç etkileşimleri hakkında bilgilere yer verilmemiştir.

Cook ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre sağlıklı 24 denek üzerinde klorokin ve azitromisin etkileşimi incelenmiş ve %90 güven aralığı ile herhangi bir etkileşime rastlanmamıştır (223).

Bizim araştırmamızda makrolid beraberinde antibakteriyel içeren reçetelerde ise 1 ciddi etkileşim, 3 anlamlı etkileşim, 1 minör etkileşime rastlanmıştır. Antibakteriyel ajanlar çok geniş kullanım yelpazesine sahiptir beraberinde kullanım olasılığından bahsettiğimiz makrolidlerde sık sık yaşanan infeksiyon durumlarında reçetelenen ilaç grubudur ve birlikte kullanılabilmesi muhtemeldir. Cook ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antimalaryal olan klorokin ve makrolidler arasında etkileşim olasılığı en düşük olan azitromisini kullanmış ve anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır. Çalışmada azitromisin yerine eritromisin ya da klaritromisin kullanılmış olsaydı etkileşim görülme olasılığı daha yüksek olacaktı.

Birçok vaka raporunda kalsiyum kanal blokörü beraberinde eritromisin, klaritromisin veya telitromisin ile tedavi edilen hastalarda, şiddetli hipotansiyon ve şok meydana geldiği önemli kardiyovasküler toksisiteler ortaya çıktığı yayınlanmıştır (20).

Gandhi ve arkadaşlarının hipotezine göre CYP3A4 substratı olan kalsiyum kanalı blokerleri (KKB) gibi bir ilaç ile CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin'in birlikte kullanımında klinik olarak toksisite artışı meydana gelmektedir (224).

Bu hipotezden yola çıkarak Mallika ve arkadaşı kalsiyum kanal blokörleri ile klaritromisin yerine inhibitör etkisi daha az olan azitromisin kullanımını değerlendirildi. 65 yaş üstü 190309 KKB (amlodipin, felodipin, nifedipin veya verapamil) kullanan hastaların 96226 tanesine klaritromisin 94083 tanesine azitromisin uygulayarak retrospektif toplum tabanlı geniş bir çalışma yaptı. Sonuçlar değerlendirildiğinde klaritromisin ile hipotansiyon riski daha yüksek olarak bulundu (225).

Wright ve arkadaşlarının 7100 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada azitromisin ile karşılaştırıldığında eritromisin ve klaritromisin'in hipotansiyon ve şok riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (226).

Bizim çalışmamızda da KKB ile anlamlı etkileşime rastlandı. Bu etkileşimler sıradan tolere edilebilen etkileşimler değildir. KKB ilaçlar kronik kullanılan ilaçlardır ve yeni bir hastalık nedeni ile ilaç reçeteleneceği zaman hastanın ilaç kullanım durumunun sorgulanıp değerlendirmeye alınarak antibiyotik grubu seçilmesi gerekmektedir. Kullanılabilecek tek antibiyotik grubunun makrolid olması durumunda ise yukarıda bahsedildiği gibi ilaçlar ile daha az etkileşime giren azitromisin tercih edilmelidir.

Yapılan bir araştırmaya göre klaritromisin'in(500mg) 6 günlük kombinasyon tedavisinde klaritromisin CYP3A4 metabolizmasını etkileyerek ilaprazol'un serum düzeyini ve/veya etkisini değiştirmiştir (227).

İncelediğimiz reçeteler arasında PPI kullanıp makrolidler ile etkileşimi söz konusu olan bir reçeteye rastlanmıştır. Bu etkileşim türü anlamlı etkileşim olarak değerlendirilmiştir. PPI mide rahatsızlıklarında, polifarması durumlarında fazlaca reçetelendirilmesine rağmen bizim çalışma yaptığımız 100 hastada sadece 1 tane rastlanmıştır, fakat ilaç etkileşim durumu net şekilde görülmüştür.

Nöromiyopati kronik kolşisin tedavisinin nadir bir yan etkisidir (228). Huussen ve arkadaşlarının hazırladığı vaka raporlarına göre kolşizin tedavisi alan hastalarda beraberinde uygulanan klaritromisin nörolojik muayenede genel kas güçsüzlüğüne ve alt ekstremitte hissinde azalmaya neden olmaktadır. Bunun sebebi makrolidlerin CYP3A4 inhibisyonu ile kolşizin'in serum seviyesini arttırmasıdır (229).

Bizim çalışmamızdaki hastalar arasında kolşizin tedavisi alan 2 hasta vardır ve ikisinde de ilaç etkileşimine rastlanmıştır. Etkileşimlerden ilki 0-20 yaş arasında görülmüş olup etkileşim türü kontrendike etkileşimdir, diğeri ise anlamlı etkileşim olarak değerlendirilmiştir. Kolşizin gibi ciddi teşhis ve ciddi takip isteyen bir ilacın kontrendike olacak şekilde küçük yaştaki bir hastaya reçetelendirilmiş olması ve hastanın bu ilacı eczaneden temin edebilmiş olması kullanımla birlikte hastada ciddi yan etkilere neden olacaktır.

Bu çalışma Kahramanmaraş ili sınırları içerisinde çalışmaya katılmaya gönüllü eczane reçeteleri üzerinde yapılmıştır. İlaç etkileşim durumu reçetenin yazıldığı sağlık kurumunun kapsamına göre de değişebilmektedir. Büyük hastanelerdeki hasta ve hastalık durumu ile aile sağlığı merkezine başvuru yapılan hastalık durumları ve hastadaki çoklu hastalık durumu bölgesel faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle bu konu üzerinden yapılacak araştırmalarda bölgelere göre örneklem oluşturulması daha genel bir sonuca ulaşılmasını sağlayabilir. Araştırmaya katılan bireylerde makrolid grubu antibiyotik kullanma şartı dışında belirli bir özellik aranmamış olması çalışmanın sınırlı yönünü belirlemektedir. Çünkü araştırma sonuçları, benzer özelliğe sahip reçeteler ile genellenebilmektedir. Diğer bir sınırlılık durumu birkaç hastada rastlanmış olan, incelenen reçeteden birkaç gün sonra poliklinikte aynı endikasyonlar için yeni bir reçete daha yazılmış olmasıdır. Bu durumda hastanın hangi ilaçlara devam ettiği tam olarak kestirilemese de biz tüm ilaçları kullandığını düşünerek çalışmamızda bu reçetelere yer verdik.

Çalışma kapsamında incelenen ilaç etkileşimlerinin %35,1'i makrolid grubu antibiyotiklerle meydana gelmektedir. Bunların içinde de en dikkat çeken kortikosteroidler ile olan etkileşimlerdir. Bu konu üzerine daha geniş kapsamlı araştırmalar yapıp etkileşimlerin önlenmesi gerekmektedir.

İlaç etkileşimlerini önlenmek için kullanılmakta olan yöntemlerinden bazıları; elektronik order veren sistemlere entegre durumdaki elektronik uyarıcılar, kullanılmakta olan akıllı telefonlara ve tabletlere yüklenerek etkileşimleri tarayan programlar ve daha geniş kapsamlı ulaşım sağlayabilen web tabanlı tarama araçları kullanılabilecek yöntemlerden sadece birkaçıdır. Potansiyel ilaç etkileşimlerini önlemenin en iyi yolu bu konuda farkındalığın artırılması ve özellikle yüksek risk taşıyan hasta gruplarının çok dikkatli takip edilip eğitilmesidir.

Klinik olarak tehlikeli sonuçların ortaya çıkmasını önlemek için; klinikte yatan hastaların, çoklu ilaç kullanımı olanların, komorbitesi olanların ilaç etkileşim taraması yapılmalı ve risk bilgisi hastaya ya da hasta yakınına bildirilmelidir.

8. SONUÇ

Son yıllarda sağlık alanında yapılan reformlar ile insanların sağlık uygulamalarına ve ilaca ulaşması büyük ölçüde kolaylaşmıştır. Bununla birlikte antibiyotiklerin tüketiminde anlamlı artışlar yaşanmıştır. Bu artış çoğu zaman uygunsuz kullanımı da beraberinde getirmiştir. Fazla sayıda ksenobiyotiğe eş zamanda maruziyette olduğumuz şu dönemde, ilaç-ilaç etkileşimleri dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri haline gelmiştir.

Çalışmamıza Kahramanmaraş ilindeki Özkem eczanesi ve Kümbet eczanesinden makrolid grubu antibiyotik içeren reçeteler dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 100 hastanın 56'si bayan, 44'ü baydır. Hastaların 32 tanesi 0-20 yaş aralığında, 30 tanesi 21-40 yaş aralığında, 32 tanesi 41-60 yaş aralığında, 6 tanesi 61-80 yaş aralığındadır. Belirlenen 100 reçete toplam 413 ilaç içermekte olup 168 ilaç etkileşimine neden olmuştur. Etkileşim türlerine göre değerlendirildiğinde 18 ciddi etkileşim, 121 anlamlı etkileşim, 1 kontrendike etkileşim, 28 minör etkileşim saptandı. 168 ilaç etkileşiminin 111 tanesi makrolid grubu antibiyotik içeren reçeteden kaynaklı iken, 57 tanesi makrolid kullanımı ile çakışan reçetelerden kaynaklanmıştır. Tüm hastalarda 12 tane kronik kullanılan ilaca rastlandı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde en fazla anlamlı ilaç etkileşimlerine rastlandı. Hasta sayısı toplam etkileşim arasında karşılaştırma yapıldığında 6 tane hasta içeren 61-80 yaş grubunda orantısal olarak en fazla etkileşim meydana geldiği belirlendi. Yine toplam ilaç etkileşimi ile hasta sayısı değerlendirilmesinde orantısal olarak en az etkileşim 32 hasta içeren ve 36 etkileşim rastlanan 41-60 yaş arası hasta grubu olarak saptandı. 0-20 yaş grubundaki hastaların makrolid içeren reçetesinde etkileşim en fazla iken, 21-40 yaş arasındaki hastaların farklı reçetelerinden meydana gelen etkileşimler fazla olarak belirlendi. 56 bayan hastada toplam 89 etkileşime, 44 bay hastada 79 etkileşime rastlandı. Makrolide spesifik etkileşimler değerlendirildiğinde; kortikosteroidler, antibakteriyeller, antidepresanlar, psikoleptikler, kolşizin, KKB, vitamin, lipit metabolize eden ilaçlar, PPI, montelukast arasında ilaç etkileşimleri belirlendi. Bu ilaç grupları karşılaştırıldığında ise 10 ciddi etkileşim, 11 anlamlı etkileşim, 12 minör etkileşim ile en fazla etkileşim kortikosteroidlerle meydana gelmiştir.

Antibakteriyellerin ise 1 ciddi etkileşim, 3 anlamlı etkileşim, 1 minör etkileşim şeklinde dağıldığı görüldü. En az etkileşim PPI ve KKB ile belirlendi.

Tüm bu veriler toparlandığında incelenen 100 reçetede ilaç etkileşimlerinin %35,1'ini makrolid grubu antibiyotikler oluşturmaktadır. Çalışmamızda ulaşılan bu yüksek oran makrolid grubu antibiyotik kullanırken dikkatli olunması gerektiğini bizlere göstermiştir. Ortaya çıkabilecek olası bir ilaç etkileşimi için hastanın kullanmakta olduğu ilaçların sorgulanması ve hastaların ilaç etkileşimi konusunda riskli grupta yer alıp almadığının belirlenmesi en önemli konudur.



9. KAYNAKLAR

1. Llarrull LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of the beta-lactams. *Current opinion in microbiology*. 13(5):551-7,2010.
2. Bennett J, St Geme JW, 3rd. Bacterial resistance and antibiotic use in the emergency department. *Pediatric clinics of North America*. 46(6):1125-43,1999.
3. Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *American journal of infection control*. 25(1):51-64,1997.
4. Hancock RE. The complexities of antibiotic action. *Molecular systems biology*. 3:142,2007.
5. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 44(1):117-64,1992.
6. Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 7 Suppl 3:11-7,2001.
7. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *Journal of molecular biology*. 330(5):1005-14,2003.
8. Keskar MR, Jugade RM. Spectrophotometric Investigations of Macrolide Antibiotics: A Brief Review. *Analytical chemistry insights*. 10:29-37,2015.
9. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacology & therapeutics*. 143(2):225-45,2014.
10. Labro MT. Macrolide antibiotics: current and future uses. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 5(3):541-50,2004.
11. Deuster S, Roten I, Muehlebach S. Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 35(1):71-8,2010.
12. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. 132(6):1146-54,2013.
13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*. 329(7456):15-9,2004.
14. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 19(4):1147-51,2001.

15. Karalliedde L. Adverse drug interactions : a handbook for prescribers. London: Hodder Education; lxxv, 771 p. p,2010.

16. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical pharmacokinetics*. 38(1):41-57,2000.

17. Renton KW. Factors affecting drug biotransformation. *Clinical biochemistry*. 19(2):72-5,1986.

18. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Macrolides, ketolides, and glycyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infectious disease clinics of North America*. 23(4):997-1026, ix-x,2009.

19. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 158(12):869-76,2013.

20. Geronimo-Pardo M, Cuartero-del-Pozo AB, Jimenez-Vizuete JM, Cortinas-Saez M, Peyro-Garcia R. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock. *The Annals of pharmacotherapy*. 39(3):538-42,2005.

21. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug safety*. 13(2):105-22,1995.

22. Wright GD. Mechanisms of resistance to antibiotics. *Current opinion in chemical biology*. 7(5):563-9,2003.

23. Hoel D, Williams DN. Antibiotics: past, present, and future. *Unearthing nature's magic bullets*. *Postgraduate medicine*. 101(1):114-8, 21-2,1997.

24. Kumar S, Parvathi A, Hernandez RL, Cadle KM, Varela MF. Identification of a novel UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) from *Vibrio fischeri* that confers high fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Archives of microbiology*. 191(5):425-9,2009.

25. Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharmaceutical research*. 18(10):1391-9,2001.

26. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bulletin of the World Health Organization*. 38(2):159-88,1968.

27. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Critical care clinics*. 13(4):741-62,1997.

28. Parker CW, Deweck AL, Kern M, Eisen HN. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *The Journal of experimental medicine*. 115:803-19,1962.
29. Cunha BA. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient. *The Medical clinics of North America*. 90(6):1257-64,2006.
30. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Archives of disease in childhood*. 97(3):293-7,2012.
31. Khardori N. Antibiotics--past, present, and future. *The Medical clinics of North America*. 90(6):1049-76,2006.
32. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, Anderson LR, Kaplan EL. Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. *The Journal of pediatrics*. 109(3):531-7,1986.
33. Williams PE, Harding SM. The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 13(2):191-6,1984.
34. Leigh DA, Joy GE, Tait S, Harris K, Walsh B. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infections with single daily doses of cefuroxime axetil. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 23(2):267-73,1989.
35. Gottlieb A, Mills J. Cefuroxime axetil for treatment of uncomplicated gonorrhea. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 30(2):333-4,1986.
36. Chadwick EG, Yogev R, Shulman ST, Weinfeld RE, Patel IH. Single-dose ceftriaxone pharmacokinetics in pediatric patients with central nervous system infections. *The Journal of pediatrics*. 102(1):134-7,1983.
37. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Current opinion in microbiology*. 3(5):489-95,2000.
38. Adkinson NF, Jr., Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Reviews of infectious diseases*. 7 Suppl 4:S613-21,1985.
39. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *American journal of infection control*. 34(5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73,2006.
40. Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clinical therapeutics*. 31(1):42-63,2009.
41. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the*

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 16(2):112-22,2010.

42. Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan HM, Jonas D, et al. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. *Critical reviews in microbiology*. 35(2):81-108,2009.

43. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 39(6):1211-33,1995.

44. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 45(2):183-9,2000.

45. Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. *European journal of clinical microbiology*. 6(4):456-9,1987.

46. Thauvin-Eliopoulos C, Tripodi MF, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Efficacies of piperacillin-tazobactam and cefepime in rats with experimental intra-abdominal abscesses due to an extended-spectrum beta-lactamase-producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 41(5):1053-7,1997.

47. Del Bene VE, John JF, Jr., Twitty JA, Lewis JW. Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin, and other antimicrobial agents: the significance of methicillin resistance. *The Journal of infectious diseases*. 154(2):349-52,1986.

48. Cercenado E, Garcia-Leoni ME, Diaz MD, Sanchez-Carrillo C, Catalan P, De Quiros JC, et al. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Journal of clinical microbiology*. 34(7):1765-8,1996.

49. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ, Maupin PS, Tenover FC, Hill BC, et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. *Emerging infectious diseases*. 5(1):147-9,1999.

50. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *International journal of antimicrobial agents*. 22 Suppl 2:79-83,2003.

51. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 46(7):1069-77,2008.

52. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 14 Suppl 1:198-202,2008.

53. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 43(5):1062-6,1999.
54. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs*. 61(4):443-98,2001.
55. Macleod AJ, Ross HB, Ozere RL, Digout G, Van R. Lincomycin: A New Antibiotic Active against Staphylococci and Other Gram-Positive Cocci: Clinical and Laboratory Studies. *Canadian Medical Association journal*. 91:1056-60,1964.
56. Herbert S, Barry P, Novick RP. Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in *Staphylococcus aureus*. *Infection and immunity*. 69(5):2996-3003,2001.
57. Kremsner PG, Radloff P, Metzger W, Wildling E, Mordmuller B, Philipps J, et al. Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of severe malaria in children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 39(7):1603-5,1995.
58. Fraser TG, Hansen C, Long JK. Newer antibiotics for serious gram-positive infections. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 73(9):847-53,2006.
59. Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW. Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 7(1):17-21,2001.
60. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 27(5):1259-65,1998.
61. Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Applied microbiology and biotechnology*. 70(2):140-50,2006.
62. Fong IW, Fenton RS, Bird R. Comparative toxicity of gentamicin versus tobramycin: a randomized prospective study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 7(1):81-8,1981.
63. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E, Tigecycline 301 Study G, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 41 Suppl 5:S354-67,2005.
64. Noskin GA. Tigecycline: a new glycolcycline for treatment of serious infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 41 Suppl 5:S303-14,2005.

65. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *American journal of physiology Cell physiology*. 299(3):C539-48,2010.
66. Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. *Archives of internal medicine*. 157(13):1421-8,1997.
67. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva ME, Dukart G, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 61(3):329-38,2008.
68. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clinical pharmacokinetics*. 15(6):355-66,1988.
69. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 42(3):363-71,1998.
70. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *The Lancet Infectious diseases*. 6(10):629-40,2006.
71. Perry CM, Ormrod D, Hurst M, Onrust SV. Gatifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs*. 62(1):169-207,2002.
72. Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 41 Suppl 2:S113-9,2005.
73. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, et al. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs*. 62(1):13-59,2002.
74. Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Archives of internal medicine*. 168(8):805-19,2008.
75. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*. 341(8846):647-50,1993.
76. Bowden K, Harris NV, Watson CA. Structure-activity relationships of dihydrofolate reductase inhibitors. *Journal of chemotherapy*. 5(6):377-88,1993.
77. Patel RB, Welling PG. Clinical pharmacokinetics of co-trimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole). *Clinical pharmacokinetics*. 5(5):405-23,1980.
78. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Annals of internal medicine*. 135(1):41-50,2001.

79. Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antituberculous agents. Mayo Clinic proceedings. 67(2):179-87,1992.
80. Nicolle L. Best pharmacological practice: urinary tract infections. Expert opinion on pharmacotherapy. 4(5):693-704,2003.
81. Molina J, Cordero E, Pachon J. New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. Expert opinion on pharmacotherapy. 10(17):2811-28,2009.
82. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G, Jr., Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. Pharmacotherapy. 27(12):1611-8,2007.
83. Vandembroucke-Grauls CM. The threat of multiresistant microorganisms. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 12 Suppl 1:S27-30,1993.
84. Shlaes DM, Binczewski B, Rice LB. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 17 Suppl 2:S527-36,1993.
85. le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. Health policy and planning. 14(2):89-102,1999.
86. Maxwell S. Rational prescribing: the principles of drug selection. Clinical medicine. 9(5):481-5,2009.
87. Thompson RL, Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clinic proceedings. 73(10):995-1006,1998.
88. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. Annals of internal medicine. 134(6):490-4,2001.
89. Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. Mayo Clinic proceedings. 75(1):98-109,2000.
90. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 33 Suppl 1:S26-31,2001.
91. Nichols RL. Preventing surgical site infections: a surgeon's perspective. Emerging infectious diseases. 7(2):220-4,2001.
92. Taubert KA, Dajani AS. Optimisation of the prevention and treatment of bacterial endocarditis. Drugs & aging. 18(6):415-24,2001.
93. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. International journal of antimicrobial agents. 17(1):9-19,2001.

94. Hessen MT, Kaye D. Principles of selection and use of antibacterial agents. In vitro activity and pharmacology. *Infectious disease clinics of North America*. 14(2):265-79, vii,2000.
95. Zhanel GG. Influence of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles on Antibiotic Selection. *Current infectious disease reports*. 3(1):29-34,2001.
96. Sensakovic JW, Smith LG. Oral antibiotic treatment of infectious diseases. *The Medical clinics of North America*. 85(1):115-23, vii,2001.
97. Livornese LL, Jr., Slavin D, Benz RL, Ingerman MJ, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infectious disease clinics of North America*. 14(2):371-90, ix,2000.
98. Jorgensen JH. Laboratory issues in the detection and reporting of antibacterial resistance. *Infectious disease clinics of North America*. 11(4):785-802,1997.
99. Dashe JS, Gilstrap LC, 3rd. Antibiotic use in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 24(3):617-29,1997.
100. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 279(15):1200-5,1998.
101. Podrazik PM, Schwartz JB. Cardiovascular pharmacology of aging. *Cardiology clinics*. 17(1):17-34,1999.
102. Abrams WB. Cardiovascular drugs in the elderly. *Chest*. 98(4):980-6,1990.
103. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. *The Medical clinics of North America*. 85(1):133-47, vii,2001.
104. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 106(3 Suppl):S128-38,2000.
105. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta paediatrica Scandinavica Supplement*. 305:7-11,1983.
106. Hua MJ, Kun HY, Jie CS, Yun NZ, De WQ, Yang Z. Urinary microalbumin and retinol-binding protein assay for verifying children's nephron development and maturation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 264(1):127-32,1997.
107. McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. *AAPS pharmSci*. 4(1):E4,2002.
108. Jacobs MR. Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International journal of antimicrobial agents*. 30 Suppl 2:S122-6,2007.

109. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 55(5):601-7,2005.
110. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 44(1):79-86,2007.
111. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *International journal of antimicrobial agents*. 19(4):349-53,2002.
112. Fridmodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *International journal of antimicrobial agents*. 19(4):333-9,2002.
113. Haight TH, Finland M. The antibacterial action of erythromycin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 81(1):175-83,1952.
114. Chawla PS, Kochar MS. What's new in clinical pharmacology and therapeutics. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 105(3):24-9,2006.
115. Ackermann G, Rodloff AC. Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647)--the first ketolide. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 51(3):497-511,2003.
116. Black S, Shinefield H, Cohen R, Floret D, Gaudelus J, Olivier C, et al. [Clinical effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) against invasive pneumococcal diseases: prospects for children in France]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 11(7):843-53,2004.
117. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicyclines (tigecycline). *The Medical clinics of North America*. 95(4):761-91, viii,2011.
118. Nilius AM, Ma Z. Ketolides: the future of the macrolides? *Current opinion in pharmacology*. 2(5):493-500,2002.
119. Katz L, Ashley GW. Translation and protein synthesis: macrolides. *Chemical reviews*. 105(2):499-528,2005.
120. Felmingham D. Microbiological profile of telithromycin, the first ketolide antimicrobial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 7 Suppl 3:2-10,2001.
121. Gaynor M, Mankin AS. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Current topics in medicinal chemistry*. 3(9):949-61,2003.

122. Mazzei T, Mini E, Novelli A, Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 31 Suppl C:1-9,1993.
123. Hammerschlag MR, Sharma R. Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections. *Expert opinion on investigational drugs*. 17(3):387-400,2008.
124. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 32(11):1710-9,1988.
125. Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators of inflammation*. 2012:584262,2012.
126. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest*. 128(4):2230-7,2005.
127. Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ, Zhang J, Cao G, Olson CA. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clinical therapeutics*. 23(4):566-77,2001.
128. Aracil B, Minambres M, Oteo J, De La Rosa M, Gomez-Garces JL, Alos AJ. Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 8(11):745-8,2002.
129. Credito KL, Lin G, Pankuch GA, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* to ABT-773 compared to their susceptibilities to 11 other agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 45(1):67-72,2001.
130. McMullan BJ, Mostaghim M. Prescribing azithromycin. *Australian prescriber*. 38(3):87-9,2015.
131. Pechere JC. New perspectives on macrolide antibiotics. *International journal of antimicrobial agents*. 18 Suppl 1:S93-7,2001.
132. Ohrt C, Willingmyre GD, Lee P, Knirsch C, Milhous W. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 46(8):2518-24,2002.
133. Ji B, Jamet P, Perani EG, Bobin P, Grosset JH. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy. *The Journal of infectious diseases*. 168(1):188-90,1993.

134. Langtry HD, Spencer CM. Nisoldipine coat-core. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of ischaemic heart disease. *Drugs*. 53(5):867-84,1997.
135. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecalvo M, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine*. 335(6):384-91,1996.
136. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation*. 96(2):404-7,1997.
137. Sutter VL, Finegold SM. Rosamicin: in vitro activity against anaerobes and comparison with erythromycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 9(2):350-1,1976.
138. Shadomy S, Tipple M, Paxton L. Josamycin and rosamicin: in vitro comparisons with erythromycin and clindamycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 10(4):773-5,1976.
139. Itkin IH, Menzel ML. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *The Journal of allergy*. 45(3):146-62,1970.
140. Zeiger RS, Schatz M, Sperling W, Simon RA, Stevenson DD. Efficacy of troleandomycin in outpatients with severe, corticosteroid-dependent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 66(6):438-46,1980.
141. Szeffler SJ, Rose JQ, Ellis EF, Spector SL, Green AW, Jusko WJ. The effect of troleandomycin on methylprednisolone elimination. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 66(6):447-51,1980.
142. Kudoh S. Applying lessons learned in the treatment of diffuse panbronchiolitis to other chronic inflammatory diseases. *The American journal of medicine*. 117 Suppl 9A:12S-9S,2004.
143. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, et al. [Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi*. 25(6):632-42,1987.
144. Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Current opinion in infectious diseases*. 18(2):125-31,2005.
145. Saviola G, Abdi-Ali L, Campostrini L, Sacco S, Baiardi P, Manfredi M, et al. Clarithromycin in rheumatoid arthritis: the addition to methotrexate and low-dose methylprednisolone induces a significant additive value--a 24-month single-blind pilot study. *Rheumatology international*. 33(11):2833-8,2013.

146. Segreti J, Trenholme GM, Levin S. Antibiotic therapy in the allergic patient. *The Medical clinics of North America*. 79(4):935-42,1995.
147. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine*. 342(19):1416-29,2000.
148. Amsden GW. Macrolides versus azalides: a drug interaction update. *The Annals of pharmacotherapy*. 29(9):906-17,1995.
149. Tuccori M, Lapi F, Testi A, Ruggiero E, Moretti U, Vannacci A, et al. Drug-induced taste and smell alterations: a case/non-case evaluation of an italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug safety*. 34(10):849-59,2011.
150. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug safety*. 9(5):346-64,1993.
151. Whitman MS, Tunkel AR. Azithromycin and clarithromycin: overview and comparison with erythromycin. *Infection control and hospital epidemiology*. 13(6):357-68,1992.
152. Bandettini di Poggio M, Anfosso S, Audenino D, Primavera A. Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 18(3):313-8,2011.
153. Pijpers E, van Rijswijk RE, Takx-Kohlen B, Schrey G. A clarithromycin-induced myasthenic syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 22(1):175-6,1996.
154. Coulston J, Balaratnam N. Irreversible sensorineural hearing loss due to clarithromycin. *Postgraduate medical journal*. 81(951):58-9,2005.
155. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine*. 365(8):689-98,2011.
156. Brinker AD, Wassel RT, Lyndly J, Serrano J, Avigan M, Lee WM, et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: Clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology*. 49(1):250-7,2009.
157. Zhong P, Shortridge VD. The role of efflux in macrolide resistance. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2000;3(6):325-9,2000.
158. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*. 264(5157):375-82,1994.
159. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*. 264(5157):382-8,1994.

160. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological reviews*. 58(3):621-81,2006.
161. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert opinion on drug safety*. 11(1):83-94,2012.
162. Wu HY, Chiang CW, Li L. Text mining for drug-drug interaction. *Methods in molecular biology*. 1159:47-75,2014.
163. Verschraagen M, Kedde MA, Hausheer FH, Van Der Vijgh WJ. The chemical reactivity of BNP7787 and its metabolite mesna with the cytostatic agent cisplatin: comparison with the nucleophiles thiosulfate, DDTC, glutathione and its disulfide GSSG. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 51(6):499-504,2003.
164. de Ligt RA, Kourounakis AP, AP II. Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. *British journal of pharmacology*. 130(1):1-12,2000.
165. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *The American journal of gastroenterology*. 104 Suppl 2:S27-32,2009.
166. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clinical pharmacokinetics*. 32(3):210-58,1997.
167. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *The American journal of cardiology*. 94(9):1140-6,2004.
168. Spatzenegger M, Jaeger W. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. *Drug metabolism reviews*. 27(3):397-417,1995.
169. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(3):311-20.
170. Pinder RM, Wieringa JH. Third-generation antidepressants. *Medicinal research reviews*. 13(3):259-325,1993.
171. Ciummo PE, Katz NL. Interactions and drug-metabolizing enzymes. *American pharmacy*. NS35(9):41-51; quiz -3,1995.
172. Davis MP, Homsy J. The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 9(6):442-51,2001.
173. Grange JM, Winstanley PA, Davies PD. Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Drug safety*. 11(4):242-51,1994.

174. Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *International journal of clinical pharmacology research*. 23(1):31-5,2003.
175. Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism--clinical aspects. *Pharmacology & therapeutics*. 46(3):377-94,1990.
176. Puckett WH, Jr., Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital. *American journal of hospital pharmacy*. 28(4):247-53,1971.
177. Durrence CW, 3rd, DiPiro JT, May JR, Nesbit RR, Jr., Sisley JF, Cooper JW. Potential drug interactions in surgical patients. *American journal of hospital pharmacy*. 42(7):1553-6,1985.
178. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *International journal of antimicrobial agents*. 18 Suppl 1:S71-6,2001.
179. Reed M, Wall GC, Shah NP, Heun JM, Hicklin GA. Verapamil toxicity resulting from a probable interaction with telithromycin. *The Annals of pharmacotherapy*. 39(2):357-60,2005.
180. Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *The Annals of pharmacotherapy*. 35(1):26-31,2001.
181. Bartle WR. Possible warfarin-erythromycin interaction. *Archives of internal medicine*. 140(7):985-7,1980.
182. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 35(2):197-200,2002.
183. Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, et al. Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and application to the risk of arrhythmia associated with antibacterials. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 14(1):31-40,2005.
184. Arellano-Rodrigo E, Garcia A, Mont L, Roque M. [Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome]. *Medicina clinica*. 117(3):118-9,2001.
185. Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs*. 53(6):973-1004,1997.
186. Albani F, Riva R, Baruzzi A. Clarithromycin-carbamazepine interaction: a case report. *Epilepsia*. 34(1):161-2,1993.

187. Granowitz EV, Tabor KJ, Kirchhoffer JB. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 23(9):1433-5,2000.
188. Beckey NP, Parra D, Colon A. Retrospective evaluation of a potential interaction between azithromycin and warfarin in patients stabilized on warfarin. *Pharmacotherapy*. 20(9):1055-9,2000.
189. Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Lepape A, Brazier JL, Beaune P. Possible involvement of multiple cytochrome P450S in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil. *Biochemical pharmacology*. 53(11):1613-9,1997.
190. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 38(11):504-13,2000.
191. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *Journal of internal medicine*. 250(4):327-41,2001.
192. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *Journal of pain and symptom management*. 35(5):535-43,2008.
193. Karas S, Jr. The potential for drug interactions. *Annals of emergency medicine*. 10(12):627-30,1981.
194. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *The American journal of emergency medicine*. 14(5):447-50,1996.
195. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 80(7):1273-83,1997.
196. Kirchheiner J, Bauer S, Meineke I, Rohde W, Prang V, Meisel C, et al. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*. 12(2):101-9,2002.
197. Bussing R, Gende A. Severe hypoglycemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. *Diabetes care*. 25(9):1659-61,2002.
198. Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, Hamman MA, O'Mara EM, Jr., Hall SD. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 64(2):133-43,1998.
199. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 113(20):2462-72,2006.

200. Mishra A, Pandya HV, Dave N, Mathew M, Sapre CM, Chaudhary S. A rare debilitating neurological adverse effect of ranolazine due to drug interaction with clarithromycin. *Indian journal of pharmacology*. 46(5):547-8,2014.
201. Li DQ, Kim R, McArthur E, Fleet JL, Bailey DG, Juurlink D, et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 187(3):174-80,2015.
202. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task F. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *Journal of clinical lipidology*. 8(3 Suppl):S30-46,2014.
203. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *Jama*. 289(13):1681-90,2003.
204. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 64(2):177-82,1998.
205. Prince RA, Wing DS, Weinberger MM, Hendeles LS, Riegelman S. Effect of erythromycin on theophylline kinetics. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 68(6):427-31,1981.
206. Watkins VS, Polk RE, Stotka JL. Drug interactions of macrolides: emphasis on dirithromycin. *The Annals of pharmacotherapy*. 31(3):349-56,1997.
207. Pollak PT, Slayter KL. Reduced serum theophylline concentrations after discontinuation of azithromycin: evidence for an unusual interaction. *Pharmacotherapy*. 17(4):827-9,1997.
208. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 177(4):369-71,2007.
209. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *The American journal of medicine*. 125(2):183-9,2012.
210. Ghali R, De Lean J, Douville Y, Noel HP, Labbe R. Erythromycin-associated ergotamine intoxication: arteriographic and electrophysiologic analysis of a rare cause of severe ischemia of the lower extremities and associated ischemic neuropathy. *Annals of vascular surgery*. 7(3):291-6,1993.
211. Westphal JF. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *British journal of clinical pharmacology*. 50(4):285-95,2000.

212. Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *The Annals of pharmacotherapy*. 33(2):218-28,1999.
213. Kivisto KT, Neuvonen PJ, Klotz U. Inhibition of terfenadine metabolism. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. *Clinical pharmacokinetics*. 27(1):1-5,1994.
214. Barone JA, Jessen LM, Colaizzi JL, Bierman RH. Cisapride: a gastrointestinal prokinetic drug. *The Annals of pharmacotherapy*. 28(4):488-500,1994.
215. Spicer ST, Liddle C, Chapman JR, Barclay P, Nankivell BJ, Thomas P, et al. The mechanism of cyclosporine toxicity induced by clarithromycin. *British journal of clinical pharmacology*. 43(2):194-6,1997.
216. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *The Journal of biological chemistry*. 268(9):6077-80,1993.
217. Padhi ID, Long P, Basha M, Anandan JV. Interaction between tacrolimus and erythromycin. *Therapeutic drug monitoring*. 19(1):120-2,1997.
218. Spinler SA, Cheng JW, Kindwall KE, Charland SL. Possible inhibition of hepatic metabolism of quinidine by erythromycin. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 57(1):89-94,1995.
219. Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, Flood JG, Fisch J, Goff DC. Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. *Archives of internal medicine*. 156(6):675-7,1996.
220. Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozone in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clinical pharmacology and therapeutics*. 65(1):10-20,1999.
221. Cronnelly B, Pegrum H. Fentanyl-clarithromycin interaction. *BMJ case reports*. 2012;2012.
222. Hughes J, Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics. *Journal of pharmacological sciences*. 113(4):315-24,2010.
223. Cook JA, Randinitis EJ, Bramson CR, Wesche DL. Lack of a pharmacokinetic interaction between azithromycin and chloroquine. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 74(3):407-12,2006.
224. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *Jama*. 310(23):2544-53,2013.

225. Mendu ML, Waikar SS. Drug-drug interactions and acute kidney injury: caveat prescriber. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 64(4):492-4,2014.
226. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 183(3):303-7,2011.
227. Cao S, Zhou G, Ou-Yang DS, Wu HZ, Xiao K, Chen Y, et al. Pharmacokinetic interactions between ilaprazole and clarithromycin following ilaprazole, clarithromycin and amoxicillin triple therapy. *Acta pharmacologica Sinica*. 33(8):1095-100,2012.
228. Dupont P, Hunt I, Goldberg L, Warrens A. Colchicine myoneuropathy in a renal transplant patient. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 15(7):374-6,2002.
229. Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, Guengerich FP, Wood AJ. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochemical pharmacology*. 53(1):111-6,1997.

10.ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.14467
Konu : Etik Kurulu Kararı

26/08/2016

Sayın Merve ÖNCÜLOKUR

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Makrolid Grubu Antibiyotik Kullanan Hastalarda İlaç Etkileşim Sıklığının Değerlendirilmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

EK:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doc. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 26.08.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden E48793EDX7 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto: bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Makrolid Grubu Antibiyotik Kullanan Hastalarda İlaç Etkileşim Sıklığının Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Merve Öncülökür			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacılık			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	22.08.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	22.08.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 451		Tarih: 24/08/2016			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Merve	Soyadı	Öncülokur
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		TC Kimlik No	
E-mail		Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2015
Lise	Kadriye Çalık Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1.		-	
2.		-	
3.		-	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	orta	orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil

Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	75,32	76,09	69,09
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikan/Ödülleri/Diğer