

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**LİNEZOLİD İLE OLUŞTURULAN OKSİDATİF STRES VE
HEMATOLOJİK YAN ETKİLERE KARŞI PİRİDOKSİNİN
KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin KENDİR DEMİRKOL

**UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali AYATA
Doç. Dr. Metehan ÖZEN**

2011-İSPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**LİNEZOLİD İLE OLUŞTURULAN OKSİDATİF STRES VE
HEMATOLOJİK YAN ETKİLERE KARŞI PİRİDOKSİNİN
KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin KENDİR DEMİRKOL

**UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

**Prof. Dr. Ali AYATA
Doç. Dr. Metehan ÖZEN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından “1956-TU-09” Proje numarası ile desteklenmiştir.**

2011-İSPARTA

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli tez hocam Prof. Dr. Ali Ayata'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tezimdaki destek ve katkılarından dolayı ikinci danışman hocam Doç. Dr. Metehan Özen'e, ihtisas eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve eğitimimde emekleri geçen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci, Prof. Dr. Duran Canatan, Prof. Dr. Tansu Sipahi, Prof. Dr. Selmin Karademir, Doç. Dr. Faruk Öktem, Doç. Dr. Bumin Nuri Dünder, Doç. Dr. Mustafa Akçam, Doç. Dr. Hasan Çetin, Yrd. Doç. Dr. Nihal Olgaç Dünder, Uzm. Dr. Özlem Sangün, Uzm. Dr. Ayça Kuybulu ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm öğretim üyesi, uzman ve asistan arkadaşlarıma, bölümün diğer çalışanlarına,

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Tıbbi Biyoloji ABD öğretim üyeleri Doç.Dr. H. Ramazan Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Efkan Uz'a, Arş. Gör. Ayşe Yiğit'e, Tıbbi Biyokimya ABD öğretim üyeleri Prof. Dr. Hüseyin Vural ve Doç. Dr. Recep Sütçü'ye ve projemize desteklerinden dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje yönetim birimine,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim annem ve babam, tüm sıkıntı ve mutluluklarımı paylaşan ablalarım Fadime ve Aysun'a, ihtisas eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca bana destek olan ve her konuda yardımını esirgemeyen değerli eşim Aykut'a, tez çalışmam süresince mutluluk kaynağım olan kızım İlay'a teşekkür ederim.

Dr. Yasemin KENDİR DEMİRKOL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Antibiyotiklerin Hematolojik Yan Etkileri	2
2.1.1. İmmün Hemolitik Anemi:	2
2.1.2. Non-immün Hemolitik Anemi:	2
2.1.3. Methemoglobinemi:	2
2.1.4. Megaloblastik Anemi:	2
2.1.5. Sideroblastik Anemi	3
2.1.6. Aplastik Anemi	3
2.1.7. Saf Kırmızı Hücre Aplazisi	3
2.1.8. İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)	3
2.1.9. Trombosit Disfonksiyonu	4
2.1.10. Hipoprotrombinemi	4
2.1.11. Agranülositoz / Nötropeni	4
2.2. Antibiyotiklere Bağlı Hepatotoksisite	4
2.3. Linezolid	5
2.3.1. Antibakteriyel Aktivite	7
2.3.1.1. In vitro Aktivite	7
2.3.2. Etki Mekanizması ve Direnç Gelişimi	7
2.3.3. Etki Spektrumu	9
2.3.4. Farmakokinetik Özellikler	10
2.3.5. Klinik Kullanımı	10
2.3.5.1. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	11
2.3.5.2. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları	11

2.3.5.3. Solunum Yolları Enfeksiyonları	11
2.3.5.4. Endokarditler	11
2.3.5.5. Abdominal Enfeksiyonlar	12
2.3.5.6. Sepsis ve Bakteriyemi	12
2.3.5.7. Deri ve Deri İlişkili Enfeksiyonlar	12
2.3.5.8. Tüberküloz	12
2.3.5.9. Nötropenik Hastalarda Kullanımı	12
2.3.6. Dozaj ve Uygulama	12
2.3.7. Yan Etki	13
2.3.8. Linezolid ve Oksidatif Stres	13
2.4. Piridoksin	14
2.5. Serbest Radikaller	14
2.5.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	16
2.5.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	16
2.5.3. Hidroksil Radikali (OH^\cdot)	17
2.5.4. Singlet Oksijen (1O_2)	17
2.5.5. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları	17
2.5.6. Serbest Radikallerin Etkileri	18
2.5.6.1. Membran Lipidlerine Etkileri	18
2.5.6.2. Proteinler Üzerine Etkileri	19
2.5.6.3. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri	19
2.5.6.4. Karbonhidrat Üzerine Etkileri	19
2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri	20
2.6.1. Endojen Antioksidanlar	20
2.6.1.1. Enzimatik Antioksidanlar	21
2.6.2. Eksojen Antioksidanlar	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Gereç	26
3.1.1. Deney Hayvanları	26
3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler	27
3.2. Yöntem	27
3.2.1. Deney Grupları ve Deneyin Yapılışı	27

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması	28
3.2.3. Tam Kan ve Biyokimyasal Analizler	29
3.2.4. Eritrositler İçin Yapılan İşlemler	29
3.2.5. Eritrositlerde Biyokimyasal Analizler	29
3.2.5.1. Malondialdehit (MDA) Seviyesinin Belirlenmesi	29
3.2.5.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	29
3.2.5.3. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	30
3.2.5.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	30
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Grupların İlaç Uygulama Öncesi ve Sonrasındaki Test Sonuçları	31
4.1.1. Hematolojik Test Sonuçları	31
4.1.2. Biyokimyasal Test Sonuçları	31
4.2. Test Sonuçlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması	33
4.2.1. Hematolojik Sonuçların Gruplar Arasında Karşılaştırılması	33
4.2.2. Biyokimyasal Sonuçların Gruplar Arasında Karşılaştırılması	33
4.3. Eritrositlerdeki Biyokimyasal Değişiklikler	34
4.3.1. Eritrositlerde Süperoksit Dismutaz Aktivitesi	35
4.3.2. Eritrositlerde Katalaz Aktivitesi	36
4.3.3. Eritrositlerde Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi	36
4.3.4. Eritrositlerde Malondialdehit Düzeyi	37
5. TARTIŞMA	38
ÖZET	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

¹O₂	: Tekli singlet oksijen
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BHA	: Butylated hydroxyanisole
BHT	: Butylated hydroxytoluene
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BUN	: Blood urea nitrogen (Kan üre azotu)
CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksiribonükleikasit
DNase	: Deoksiribonükleaz
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutatyon
GST	: Glutatyon-s-transferaz
Hb	: Hemoglobin
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IHA	: İmmün hemolitik anemi
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
LPO	: Lipid peroksidasyonu
MAO	: Monoamin oksidaz
MDA	: Malondialdehit
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
ml	: mililitre
MRKNS	: Methicillin-resistant koagülaz negatif <i>staphylococcus</i> (Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok)

MRSA	: Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>)
MRSE	: Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (Metisiline dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>)
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazolium
NCCLS	: The National Commmittee for Clinical Laboratory Standards
NG	: Nazogastrik
nm	: nanometre
NO	: Nitrik oksit
NO₂	: Nitrit dioksit
NO₂[·]	: Nitrit
NO₂⁺	: Nitronyum iyonu
NO₃[·]	: Nitrat
O₂	: Oksijen
O₂[·]	: Süperoksit radikali
OH[·]	: Hidroksil radikali
ONOO[·]	: Peroksinitrit
PRP	: Penicillin-resistant <i>pneumococcus</i> (Penisiline dirençli pnömokok)
RA	: Romatoit artrit
ROO[·]	: Peroksi radikali
ROS	: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
SF	: Serum fizyolojik
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TBA	: Tiyobarbitürik asit
UV	: Ultraviyole
VRE	: Vancomycin-resistant <i>enterococcus</i> (Vankomisine dirençli enterokok)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Reaktif oksijen ürünleri.....	15
Tablo 2. Serbest oksijen radikalleri kaynakları.....	18
Tablo 3. Doğal savunma mekanizmaları ve işlevleri.....	20
Tablo 4. Rat grupları ve uygulanan ilaçlar.....	26
Tablo 5. Deneyde kullanılan malzeme ve aletler.....	27
Tablo 6. Deney öncesi ve sonrasında hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeyleri.....	31
Tablo 7. Deney öncesi ve sonrasında AST, ALT, total-direkt bilirubin düzeyleri.....	32
Tablo 8. Deney öncesi ve sonrasında BUN, kreatinin düzeyleri.....	32
Tablo 9. Deney sonrasında hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeyleri.....	33
Tablo 10. Deney sonu BUN, kreatinin, AST, ALT, total-direkt bilirubin düzeyleri.....	34
Tablo 11. Eritrositlerde antioksidan enzim aktivitesi ve MDA düzeyleri.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Linezolidin kimyasal yapısı.....	5
Şekil 2. Hücresel antioksidan enzim sistemi ve lipid peroksidasyon zinciri.....	22
Şekil 3. Glutatyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü.....	24

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplarda eritrosit SOD enzim aktiviteleri.	35
Grafik 2. Gruplarda eritrosit CAT enzim aktiviteleri.	36
Grafik 3. Gruplarda eritrosit GSH-Px enzim aktiviteleri.....	36
Grafik 4. Grupların eritrosit MDA düzeyleri.....	37

1. GİRİŞ

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan çocukluk çağı enfeksiyonlarının başında gram-pozitif bakterilerin yapmış olduğu enfeksiyonlar gelmektedir. Son zamanlarda gram-pozitif patojenlerden olan “metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*” (MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) ve “koagülaz negatif stafilokok” (KNS) enfeksiyonlarında artış olduğu bilinmektedir. MRSA enfeksiyonlarının artması, vankomisin fazlaca kullanılmasına ve vankomisine dirençli enterokok (VRE: vancomycin-resistant *enterococcus*) enfeksiyonlarının artmasına neden olmuştur (1). MRSA, penisiline dirençli pnömokok (PRP: penicillin-resistant *pneumococcus*) ve VRE gibi dirençli gram pozitif bakterilerdeki artış ise beraberinde yeni antibiyotik arayışlarını getirmiştir. Bu konudaki gereksinimleri karşılamak üzere üretilmiş olan antibiyotiklerden biri de linezolid (2).

Linezolid, oksazolidinon grubunun klinik kullanıma giren ilk üyesidir. Ribozomun 50S alt biriminde protein sentezinin erken basamağını inhibe ederek etkisini gösterir. Esas olarak MRSA dahil olmak üzere çoklu direnç gösteren stafilokoklara, VRE'lere, PRP'lere, gram-pozitif bakterilere ve mikobakterilere karşı etkilidir. Bütün dokularda dağılım gösterir ve santral sinir sistemine geçişi oldukça iyidir. Bu özellikleriyle bakıldığında çocukluk çağındaki dirençli gram-pozitif enfeksiyonların tedavisi için vankomisine tercih edilebilecek güçlü bir antibiyotik olarak algılanmaktadır. Ancak ishal, kusma, baş ağrısı ve transaminaz yüksekliği yanında en dikkat çekici ve caydırıcı olabilecek yan etkisinin miyelosupresyon (anemi, lökopeni, trombositopeni) olduğu bilinmektedir. Bu yan etki, ilacın kullanımını kısıtlayıcı önemli bir faktör olarak görülmektedir. Linezolid ile birlikte piridoksin (vitamin B6) kullanımının, sitopeninin düzelmesine yardımcı olduğunu bildiren az sayıda erişkin vaka örnekleri mevcuttur (3). Bu çalışmada deneysel hayvan modeli üzerinde oluşturulan oksidatif stres, hematolojik yan etkilere karşı piridoksinin koruyucu etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antibiyotiklerin Hematolojik Yan Etkileri

Birçok ilaç lökositler, eritrositler, trombositler ve koagülasyon sistemini etkileyerek hematolojik yan etkilere yol açmaktadır. İlaç yan etkisi olarak gelişebilen başlıca hematolojik hastalıklar; immün hemolitik anemi, non-immün hemolitik anemi, methemoglobinemi, megaloblastik anemi, sideroblastik anemi, aplastik anemi, saf eritroid aplazi, immün trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, hipoprotrombinemi ve agranülositoz/nötropeni'dir (4).

2.1.1. İmmün Hemolitik Anemi: İmmün Hemolitik Anemi (İHA) antijenlere karşı oluşan antikorların, eritrosit membranını hasarlamasıyla karakterizedir. İdiyopatik ve ilaçlara bağlı olarak gelişebildiği gibi, enfeksiyonlara, lenfoproliferatif hastalıklara ikincil olarak ta meydana gelebilir. İlaça bağlı İHA'lar ilaca bağlı ya da ilaçtan bağımsız antikorlar aracılığıyla oluşur. Antibiyotiklerden sefalosporin, levaquin ve teikoplaninin İHA yaptığı tanımlanmıştır (5,6).

2.1.2. Non-immün Hemolitik Anemi: Hemolizle ilişkili en sık görülen enzimopati glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğidir. Enfeksiyonlar, bakla tüketilmesi ve bazı ilaçlar böyle bir hemolizi tetikleyebilir. Nitrofurontain gibi antibiyotikler de bu tip hemolizden sorumlu tutulmaktadır (7).

2.1.3. Methemoglobinemi: Vücuttaki hemoglobinin yaklaşık olarak % 3'ü methemoglobin formunda bulunmaktadır. Methemoglobinemi oksijen transportu sonrası oluşan methemoglobinin hemoglobine dönüşümündeki yetersizlik sonucu oluşur. Anoksi, siyanoz, düşük oksijen saturasyonu ile karakterizedir. Arteriyel kan gazında methemoglobin ölçümü ile tanı konulur. İlaça bağlı methemoglobinemiler hemoglobinin doğrudan oksitlenmesi ya da dolaylı olarak aktif metabolit tarafından oksitlenmesi ile oluşur (8). Bir çalışmada, methemoglobinemiye en sık yol açan kimyasal ajanın "dapson" olduğu ileri sürülmüştür (9).

2.1.4. Megaloblastik Anemi: Megaloblastik anemi hipersellüler kemik iliğinde büyük, anormal hematopoetik ön hücrelerin (megaloblast) görülmesiyle karakterizedir. Lökopeni ve trombositopeni tabloya eşlik edebilir. Doğumsal ya da kazanılmış olabilir. Kazanılmış formu en sık B12 vitamini ve folik asit eksikliğiyle

oluşurken, ilaçlara bağlı olarak ta ortaya çıkabilir. Trimetoprim gibi dihidrofolat redüktaz afinitesi yüksek olan ilaçlar, özellikle folik asit eksikliği riski bulunan hastalarda megaloblastik anemiye yol açabilir (10).

2.1.5. Sideroblastik Anemi: Sideroblastik anemi kemik iliğinde ring sideroblastların (eritroblast çekirdeğinin etrafında demir-pozitif granüllerin varlığı) bulunması ile karakterizedir. Eritrosit ön hücrelerinde “hem biosentezi”nin bozukluğu sonucu oluşur. İlaça bağlı sideroblastik anemiler izoniazide bağlı ortaya çıkabilir. Bu tür anemiler piridoksin kullanımı ya da izoniazidin kesilmesi ile düzelirler. Kloromfenikol kullanımı sırasında nadiren eritropoezisin geri dönüşümlü baskılanması sonucu ring sideroblastlar oluşabilir (11). Aynı şekilde linezolid de geri dönüşümlü olarak sideroblastik anemiye tetikleyebilir (12).

2.1.6. Aplastik Anemi: Hiposellüler kemik iliği ve birlikte pansitopeni varlığı ile karakterizedir. Sıklıkla idiyopatik olmakla birlikte toksinlere, ilaçlara ve viral enfeksiyonlara ikincil olarak ta gelişebilir. Antiromatizmal ilaçlar, antitiroid ilaçlar, antitüberküloz ilaçlar, non-steroid antienflamatuvar ve antikonvülzan ilaçlar aplastik anemiye neden olmaktadır. Aplastik anemi yapabilen başlıca ilaçlar; butazon, altın bileşikleri, penisilamin, aminopirin, metimazol, felbamat, kloramfenikol, sulfanomid, trimetoprim-sulfametoksazol olarak bilinmektedir (13).

2.1.7. Saf Kırmızı Hücre Aplazisi: Saf kırmızı hücre aplazisi normositik anemi, retikülositopeni ve olgun kemik iliği eritroid öncüllerinin eksikliği ile karakterizedir. Lökosit ve trombosit sayılarının normal olması ile aplastik anemiden ayrılır. Doğumsal veya kazanılmış olabilir. Saf kırmızı hücre aplazisi timoma, lenfoid kanser, parvovirüs enfeksiyonları, romatoid artrit, gebelik ve ilaçlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. İmmüsupresörler (azotioprin, FK506, antitimosit globulin), antiviral ajanlar (interferon alfa, lamivudin, zimovudin), fludarabin, antikonvülzanlar (difenilhidantoin, karbamazepin, valproik asit), klorokin, allopurinol, altın, ribavirin ve antibakteriyel ajanların (linezolid, izoniazid, rifampin, kloromfenikol) saf hücre aplazisine neden olduğu bilinmektedir (14).

2.1.8. İmmün Trombositopenik Purpura (ITP): İmmünglobulinle kaplı trombositlerin retiküloendotelyal sistemde hızlı yıkımı sonucunda oluşan, çocukluk çağının en sık görülen hematolojik hastalıklarından biridir. İdiyopatik olarak veya

viral enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara, lenfoproliferatif hastalıklara ve ilaçlara bağlı olarak meydana gelebilir. İlaça bağlı gelişen trombositopeninin en sık nedeni kinin ve kinin benzeri ilaçlardır (15). Bunların dışında; antibakteriyel ilaçlar (sülfanomid, linezolid, vankomisin, rifampisin), antienflamatuvar ilaçlar, antineoplastik ilaçlar, antidepresanlar, benzodiazepinler, antikonvülzanlar (karbamazepin, fenitoin, valproik asit) kardiyak ve antihipertansif ilaçlarla ilişkili olarak ta ITP gelişebilir (16).

2.1.9. Trombosit Disfonksiyonu: Trombosit disfonksiyonunda normal trombosit sayısı ile beraber uzamış kanama zamanı saptanır. Trombosit adezyon ve agregasyonuna engel olan başlıca kimyasal maddeler; mitramisin ve daunorubisin gibi anti-kanser ilaçlar, immünsupresörler, fenotiazinler, yüksek doz penisilin ve diğer beta laktam antibiyotiklerdir (17).

2.1.10. Hipoprotrombinemi: Hipoprotrombinemi özellikle malnütrisyonlu hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Sulfonamidler, ampicilin, kloromfenikol, tetrasiklin ve sefoksitin K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinde bozukluğa yol açtığı bildirilmiştir. Warfarin kullanan hastalarda da özellikle antibiyotikler başta olmak üzere birçok ilaç kanama riskini arttırmaktadır (18).

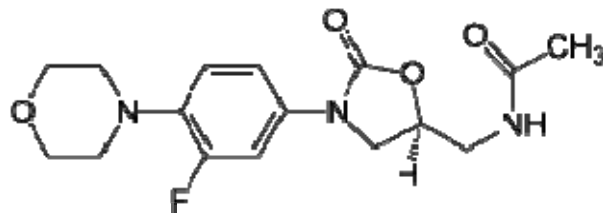
2.1.11. Agranülositoz / Nötropeni: İlaça bağlı nötropeni; analjezikler, psikotropikler, antikonvülzanlar, antihistaminikler, antiromatizmal ilaçlar, antibiyotikler, antitiroid ilaçlar, kardiyovasküler ilaçlar ve anti-kanser ilaçlarda görülmektedir. Penisilin gibi ilaçlar nötrofillere karşı haptan formasyonu oluşturan antikorlar içerdiğinden, immün mekanizma ile sitopeni yaparlar. Beta laktam antibiyotikler, karbamazepin ve valproik asit ise granülopoezde doz bağımlı olarak inhibisyona yol açarlar (19).

2.2. Antibiyotiklere Bağlı Hepatotoksisite

Karaciğer hasarının önemli nedenlerinden biri de ilaçlar olup, fulminan karaciğer yetmezliklerinin % 20-40'ından sorumlu tutulmaktadır (20). Dokuzyüzden fazla ilaç, toksin ve bitkinin karaciğer hasarı yaptığı raporlanmıştır. Literatürde hepatotoksisite için en fazla suçlanan ilaçlar antibiyotiklerdir. İlaça bağlı karaciğer

hasarı bulunan hastalarda yapılan kohort tipi çalışmalarda değişik penisilin türlerinin ve amoksisilin-klavulanik asitin hepatotoksisiteye yol açma oranı % 12.8-14 arasında bulunmuştur. Amoksisilin-klavulanik asitin yol açtığı hepatotoksisite insidansı 100.000 kullanıcı için 9.92'dir. Makrolid ve eritromisin ise ilaca bağlı kolestatik hasar için klasik örnek teşkil ederler. Son olarak yeni çıkan bir makrolid olan "telithromycin" için de ani gelişen ateş, karın ağrısı, sarılık ve asit şeklinde ortaya çıkan hepatotoksisite tanımlanmıştır. Yüksek dozda intravenöz tetrasiklin doza bağımlı mikroveziküler steatozise, minoksilin ise tip-1 otoimmün hepatite neden olabilir. Kinolonlar sirozlu ve safra kesesi enfeksiyonu olan hastalarda yaygın kullanılmalarına karşın nadiren hepatotoksisite yaparlar. Hepatosellüler hasardan şüphelenildiğinde antibiyotik tedavisi hemen kesilmeli ve tekrar kullanımdan kaçınılmalıdır (21).

2.3. Linezolid



Şekil 1. Linezolidin kimyasal yapısı

Günümüzde çoklu antibiyotik direncinin en önemli nedenlerinden birisi de gram-pozitif enfeksiyonlara karşı gelişen dirençtir. Son yirmi yıl içindeki hastane enfeksiyonlarında da gram-pozitif mikroorganizmalar yeniden önem kazanmıştır. 1990-1997 yılları arasında İngiltere ve Galler'de MRSA, PRP, VRE enfeksiyonlarında sırasıyla 16, 6 ve 20 katlık artış görülmüştür (22). Glikopeptidler, gram-pozitif bakterilerin oluşturdukları enfeksiyonlarda son tercih antibiyotikler olarak kabul görmekte iken, bu tip bakteri enfeksiyonlarının sıklığındaki artışla beraber ampirik olarak kullanımı artmıştır. Örneğin son 15 yılda vankomisin kullanımında yaklaşık 161 katlık artış ortaya çıkmıştır. Yaygın glikopeptid kullanımının sonucu olarak enterokoklarda, daha da önemlisi 2002 yılında *Staphylococcus aureus*'da (*S. aureus*) yüksek oranda vankomisin ve teikoplanin direnci tanımlanmıştır. Glikopeptid direncinin ortaya çıkması, özellikle MRSA

direncinin artabileceği endişesi, gram-pozitif bakterilere etkili yeni antibiyotiklerin araştırılması sonucunu gündeme getirmiştir (22). Son 60 yıldır klinik uygulamalar için geliştirilen her antimikrobiyal ajan, “dirençli bakteri” problemi ile karşı karşıya gelmektedir (23). Farmasötik endüstrinin bu konuya yanıtı, dirençli organizmalara karşı etkili yeni ajanlar geliştirmek şeklinde olmuştur. Son zamanlarda çıkarılan yeni ajanların pek çoğu önceden keşfedilmiş ve geliştirilmemiş ilaçların yeniden sunumudur veya önceki ajanların gücü arttırılmış kimyasal modifikasyonlarıdır (24).

Oksazolidinonlar, farklı etki mekanizmalarıyla bu yeni antibiyotik sınıfları içinde yer almaktadır ve ülkemizde de 2005 yılında kullanım ruhsatı almıştır. Linezolid (Zyvoxid®) ilk olarak geliştirilen bir oksazolidinon grubu antibiyotik olup, 2000 yılında oral ve parenteral formları toplum kökenli pnömoniler, hastane kökenli pnömoniler, komplike ve komplike olmayan deri-yumuşak doku enfeksiyonları (MRSA dahil) ile VRE enfeksiyonlarında kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Tamamıyla sentetik antimikrobiyal ajanların oluşturduğu bir sınıfı temsil etmekte ve doğal ürün olmadıkları için gram-pozitif bakteriler üzerinde spesifik direnç genleri de bulunmamaktadır. Aynı zamanda yaygın olan mevcut ajanlarla çapraz dirence de meydan vermeyen bir etki mekanizmasına sahiptir.

Oksazolidinonlar başlangıçta depresyon tedavisi için monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü olarak geliştirilmiş ardından antimikrobiyal etkinliği keşfedilmiştir. İlk oksazolidinon antimikrobiyali, 1970’lerin sonunda domates ve benzeri bitki yapraklarından bakteriyel ve fungal hastalıklara karşı geliştirilmiştir. İlacın modifiye edilmesi (DuP-105 ve DuP-721), deney hayvanlarında oral ve parenteral yolla etki gösteren bir bileşiğin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. Bu bileşik *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), bazı anaeroblar ve çoğu gram-pozitif bakteriye karşı geniş in vitro spektruma sahiptir. DuP-721’in hayvan modellerinde lethal toksisitesi (muhtemelen miyelosupresyona bağlı) gösterildiğinden, bu bileşikle sonraki aşamaya geçilmemiştir (25). Ancak oksazolidinon grubu ile çalışmalar devam etmiş ve “oksazolidinon çekirdeği” içeren bir dizi kimyasal modifikasyon üretilmiştir. Bu çalışmalar epozolid ve linezolid adlı iki ajan keşfiyle sonuçlanmıştır. Bu ajanlar mükemmel in vitro etkinliğe sahip olup DuP-721 ile kıyaslandığında önemli düzeyde azalmış toksisite içermekteydiler. Her

iki ajanın da mükemmel gram-pozitif etkinliği olmasına karşın, üstün biyoyararlanımı ve günde iki dozda uygulama avantajlarının olması nedeniyle ileri klinik araştırmalar için linezolid seçilmiştir (26).

2.3.1. Antibakteriyel Aktivite: Antibakteriyel aktivite, Amerikan Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi'nin (NCCLS: The National Commmittee for Clinical Laboratory Standards) onayladığı et suyu veya agar dilüsyon tekniği kullanılarak belirlenen “minimal inhibitör konsantrasyon” (MİK) ile karakterizedir (27).

2.3.1.1. In vitro Aktivite: Enterokokus türlerinde duyarlı, orta duyarlı ve dirençli linezolid göstergesi için MİK sınır değerleri ≤ 2 , 4 ve ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Stafilokok ve streptokok türleri için linezolid duyarlılığı göstergesinin MİK sınır değerleri ≤ 4 ve ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ 'dir (27). “Metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis*” (MRSE: methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*), PRP ve VRE de dahil olmak üzere stafilokok, streptokok ve enterokok türlerinin çoğuna karşı etkili olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca bazı anaeroblar (*Clostridium perfringens* ve *peptostreptococcus* türleri) ile bazı gram-negatif patojenlere (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Leigonnella* türleri) karşı da inhibitör etki göstermektedir (27).

Linezolid İspanya, Tayvan, Almanya, Hollanda, İtalya, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dahil olmak üzere farklı bölgelerdeki hastalardan elde edilen bütün gram-pozitif türlere karşı etkili bulunmuş ve tüm türlerin $\leq 4\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonuna duyarlı olduğu gösterilmiştir (27). SENTRY Antimikrobiyal İzleme Programında (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program) 1998-2000 yılları arasında Asya, Batı Pasifik, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'dan elde edilen 23188 stafilokok, 5103 enterokok ve 2045 streptokok türünün linezolide in vitro direncinin olmadığı gösterilmiştir. Türlerin % 96.4'ünde linezolidin MİK değeri 1-4 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir (27).

2.3.2. Etki Mekanizması ve Direnç Gelişimi: Oksazolidinonlar, ribozomal protein sentezi inhibitörleridir, ancak ribozomu hedef alan diğer antimikrobiyal ajanlardan farklıdır. Oksazolidinonlar benzersiz bir mekanizmaya sahiptirler ve ribozomun alt ünitelerinin toplandığı ilk basamağı durdururlar. Bunu 50S ribozomal

alt ünitesinin 30S alt üniteye yakın ara-yüzündeki bir alana bağlanarak başarır, fMet transfer RNA, mesajcı RNA ve iki ribozomal alt ünitenin de dahil olduğu 70S kompleksi oluşumunu engeller. Bu işlemi diğer antimikrobiyaller etkilemez ve bu nedenle çapraz direnç gelişmez. Linezolid 50S alt üniteye kloromfenikol ve linkomisinine bağlandığı yerden bağlanır. Böylelikle 50S alt üniteye 23 S rRNA'nın V bölgesinin santral bölgesi için bu ajanlarla yarışır V bölgesi peptid bağ formasyonunu katalizleyen peptidil transferaz merkezidir. Kloromfenikol ve linkomisinden farklı olarak linezolid peptid bağ formasyonunu inhibe etmez. Kloromfenikol ve linkomisinin linezolid ile aralarında çapraz bağ yoktur (25).

Linezolide karşı in vitro direnç oluşturmak zor olup spontan direnç sıklığı 1×10^{-9} ile 10^{-1} arasındadır. Gram-pozitif koklara karşı in vitro linezolid aktivitesi, diğer protein sentez inhibitörlerine direnç oluşturan genlerin varlığından etkilenmemektedir (27). Spiral olgunlaştırma plaklarındaki seri pasajlarda *S. aureus* ve *Enterococcus faecalis*'in (*E. faecalis*) linezolide dirençli mutant suşlarını üretmek mümkündür. Linezolide direnç geliştiren hastaların çoğu prostetik kapaklı ve uzamış antibiyotik uygulamalarına maruz kalan olgulardır. Linezolide karşı direnç *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *E. faecalis*, *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e (*S. epidermidis*) karşı bildirilmiştir (28-30). Linezolid ile ilgili ilk duyarlılık raporu 2002 yılında yayımlanmıştır. Bu raporda, gram-pozitif mikroorganizmalar için linezolid direnci % 0.05 olarak bulunmuştur. Avrupa'da ve ABD'de vankomisin dirençli enterokoklarda SENTRY Antimikrobiyal İzleme Programında linezolid direnç oranları % 0.8-1.8 arasında bildirilmiştir (31).

Bakteriyel protein sentezini inhibe eden linezolide karşı en sık bildirilen mekanizma olan G2576T noktasındaki mutasyon *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* ve *E. faecium*'da gösterilmiştir (32,33). Linezolid dirençli MRSA vakası ilk defa ABD'de 2001 yılında bildirilmiştir (32). İspanya'da yoğun bakım ünitesinde bildirilen Linezolid dirençli *S. aureus* vakalarının tümünde cfr geni gösterilmiştir (34). Son zamanlarda in vitro olarak linezolide dirençli enterokok suşları izole edilmiştir (35). VRE enfeksiyonlu beş hastada tedavi sırasında linezolid direnç gelişimi görülmüştür. Bu hastaların hepsinde uzun süreli linezolid kullanımı söz konusu olup, dördü transplant hastasıdır. Yine sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmakta olan bir hastada, MRSA'ya bağlı peritonit tedavisi sırasında linezolid

direnci gelişmiştir. Prostetik cihaz yerleştirilmiş olan hastalarla uzun süreli linezolid tedavisi alan hastalarda ilaç direnci saptanmıştır. Direnç gelişimi en sık *E. faaecium*'da bildirilmiştir (36).

Pnömonok suşlarında linezolid direnci olmadığı düşünülmekteydi, makrolide dirençli 7746 pnömokok suşunun ikisinde direnç bulunmuş ve bu direnç, ribozomal mutasyonlar ile ilişkilendirmiştir (37). Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada ise kan, solunum yolu sıvıları, BOS (Beyin Omurilik sıvısı) ve rektal sürüntüden izole edilen MRSA'larda direnç görülmezken enterokok dirençli suş oranı % 7 olarak bulunmuştur (38). Linezolide karşı dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkması nedeniyle oxazolidinon ailesinden yeni antibiyotik arayışları devam etmektedir (39).

2.3.3. Etki Spektrumu: Linezolid, diğer “protein sentetaz” inhibitörleri gibi bakteriyostatik etkilidir. Erişkinlerde ve çocuklarda VRE, MRSA, “metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok” (MRKNS: methicillin-resistant koagülaz negatif *staphylococcus*), PRP'ye bağlı ciddi enfeksiyonlarda onay almıştır (40). Linezolid, glikopeptide dirençli ve orta derecede dirençli *S. aureus* ile gram-pozitif anaerob bakterilere karşı da etkilidir (35). *Neisseriae gonorrhoeae* ve *Neisseriae meningitidis*'e karşı da in vitro etki göstermektedir. *Haemophilus influenzae*'ya karşı sadece sınırlı etkisi vardır. (MİK: % 90 suş için 4-16 µg/mL). *Enterobacteriaceae* ve *pseudomonas* türlerine karşı etkisizdir (2). Gram-negatif basiller muhtemelen intrinsik olarak dirençlidirler. Çünkü linezolide karşı faaliyet gösterebilen geri atım (efflux) pompaları vardır.

Linezolid çoğu gram-pozitif anaeroblara karşı iyi etki göstermekle beraber *Bacillus fragilis*'e karşı etkinliği sınırlıdır (2). Linezolid relatif olarak pek çok *M. tuberculosis* suşuna ve *Mycobacterium avium complex* ile hızlı büyüyen mikobakterilere (*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*) karşı da etkilidir (41). Ayrıca *Nocardia* türlerine karşı da (*Nocardia asteroides*, *Nocardia farsinica*, *Nocardia brasiliensa*) mükemmel in vitro etki göstermektedir. Linezolidin çeşitli antibiyotiklerle (amoksisilin, ampisilin, aztroneam, sefotaksim, kloromfenikol, klavulanik asit, klindamisin, eritromisin, gentamisin, imipenem, oksasilin, penisilin, rifampisin, vankomisin) bakterilere karşı (stafilokok, pnömokok, enterokok, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia*)

kombine etkinliği in vitro olarak çalışılmış, linezolidin ilaç etkileşimi değişmez surette additif veya diğer ajanlarla aynı saptanmış, nadiren antagonist veya sinerjistik olarak bulunmuştur (25).

Makrolidlerde olduğu gibi, linezolidin subinhibitör konsantrasyonlarının stafilokok ve streptokoklarda virulans faktörü üretimini engellediği gösterilmiştir. Subinhibitör konsantrasyonlar spesifik olarak, hemolizini ve *S. aureus*'un koagülaz üretimini düşürmekte ve streptokokların streptolizin-O ve DNase (deoxyribonuclease) üretimini in vitro olarak bozmaktadır. Subinhibitör konsantrasyonları *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'in nötrofiller tarafından fagositozuna eğilimini arttırır (25).

2.3.4. Farmakokinetik Özellikler: Linezolid oral yoldan kullanımını takiben hızla emilir ve 1-2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Biyoyararlanımı % 100'dür. Besinlerle birlikte alındığında biyoyararlanım değişmez, fakat maksimum plazma konsantrasyonu % 23 azalır (25). Yarılanma ömrü ortalama 5 saat, doz intervali 12 saattir. Plazma proteinlerine % 31 oranında bağlanır. Morfolin halkasının oksidasyonu ile karaciğerde metabolize olur. Oral yoldan 500 mg. ve tek dozluk uygulamadan sonra % 90'ı değişmeden idrar ve gaita ile atılır. Yedi gün sonra idrar ve gaitada % 7-12 oranında saptanabilir. Sitokrom P450 sistemini kullanmaz (25,42).

Farmakokinetik özellikler yaşla değişmez. Çocuk ve erişkin hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. Ayrıca hafif ve orta derecedeki böbrek ve karaciğer yetmezliğinde de doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak hemodiyaliz hastalarında diyaliz sonrasında ek doz verilmesi gerekir. Ağır karaciğer hastalarında ise etkinlik araştırması yapılmamıştır (22,42). Gebeler, emziren annelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (42).

2.3.5. Klinik Kullanımı: Linezolid FDA tarafından çocuklarda VRE enfeksiyonlarında, *S. aureus* tarafından oluşan nozokomiyal pnömonilerde, toplum kökenli pnömonilerde, deri enfeksiyonlarında onay almıştır (25). MRSA (% 21.1) ve VRE (% 66.3)'nin de dahil olduğu gram-pozitif enfeksiyonlu (bakteriyemi, endokardit, intra-abdominal enfeksiyonlar, osteomyelit) 796 hastadan oluşan bir çalışmada % 73.3 klinik iyileşme, % 82.4 mikrobiyolojik başarı elde edilmiştir (43).

Ancak genel olarak bakteriyemide etkin olmakla birlikte yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılması önerilmektedir (44).

2.3.5.1. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları: Linezolid BOS'a yüksek penetrasyon göstermektedir. *Enterococcus faecium* tarafından oluşan dirençli ventrikülit, ventrikülostomi ile ilişkili serebrospinal enfeksiyon, çoklu ilaç dirençli KNS, Gemella haemolysins ve nokardia türlerinin neden olduğu menenjit, *Nocardia farcinica*'nın etken olarak saptandığı beyin absesi, *S. aureus* ve *Streptococcus constellatusun* etken olduğu subdural ampiyem, *S. epidermidis* kaynaklı intrakraniyal prostetik materyal enfeksiyonlarında linezolid ile tedavide başarılı sonuçlar elde edilmiştir (45-52).

2.3.5.2. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Linezolidin kemik-eklem dokusuna ve sinoviyal sıvıya iyi penetre olduğu ve bu dokularda yüksek düzeyde birikebildiği bildirilmiştir Total kalça replasmanı yapılan hastalardaki profilaktik olarak kullanımında kemik, kas ve hematoma sıvısında yüksek oranlarda gösterilmiştir. Bu farmokinetik özellikler, linezolidin kemik enfeksiyonları ve septik artrit tedavisinde güvenle kullanılabilceğini göstermektedir (53,54). *Staphylococcus aureus*, *E. faecium* veya KNS tarafından oluşan osteoartiküler enfeksiyonlarda tedavide başarı sağlanmıştır (55). Osteomyelitik olgularda da linezolid tedavide kullanılmaktadır (56-58).

2.3.5.3. Solunum Yolları Enfeksiyonları: Linezolidin FDA onaylı kullanım alanlarından biri de PRP'nin yol açtığı pnömonidir. Linezolidin bronş mukozasına ve epitelyal katlantı sıvısına iyi penetrasyonu ilacın akciğer enfeksiyonlarında kullanımını desteklemektedir (59). *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e orta düzeyde etkin olduğundan, toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarının tüm ajanlarını kapsamaz. Otitis mediada da linezolidin etkinliği gösterilmiştir. MRSA ve çoklu ilaç dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin sebep olduğu dirençli otorezi bulunan timpanostomili çocuklarda komplikasyonsuz olarak tam düzelme sağlanmıştır (60).

2.3.5.4. Endokarditler: Linezolidin FDA tarafından bu alanda kullanımı onaylanmamasına rağmen, VRE'ya bağlı endokarditlerin tedavisinde başarılı olgular bildirilmiştir (61). Çocukluk çağında çoklu ilaç direnci bulunan *E. faecium* ve

MRSA'nın sebep olduğu endokarditler başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (56,62, 63). İntravenöz ve oral linezolid kullanımlarının ikisi de endokarditte aynı klinik tedavi sağlamıştır (63).

2.3.5.5. Abdominal Enfeksiyonlar: Üçü preterm infant olan beş pediatrik olguda abdominal enterokok enfeksiyonu veya nekrotizan enterekolitte linezolid ile tedavi bildirilmiştir (56,64-66).

2.3.5.6. Sepsis ve Bakteriyemi: Gerek preterm gerekse term olmak üzere yenidoğan sepsisinde de başarıyla kullanıldığı gösterilmiştir (56,67).

2.3.5.7. Deri ve Deri İlişkili Enfeksiyonlar: Yanık dahil olmak üzere deri ve deri ilişkili enfeksiyonu olan çocuklarda linezolid ile tedavide başarılı olunmaktadır (56).

2.3.5.8. Tüberküloz: Linezolidin *M. tuberculosis*'e karşı in vitro ve hayvan deneylerinde etkinliği gösterilmiştir. Linezolidin çoklu ilaç direnci olan tüberküloz vakalarında etkin bir şekilde kullanılabilceği bildirilmektedir (68).

2.3.5.9. Nötropenik Hastalarda Kullanımı: Kanser tanılı nötropenik hastalarda en sık karşılaşılan etkenler çoklu ilaç direnci gösteren gram pozitif organizmalardır. Bu grup hastalarda karşılaşılan penisilin, metisilin ve vankomisine dirençli gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarında linezolid yeni bir seçenek olarak görülmektedir. Febril nötropenisi olan kanser hastalarında linezolidin vankomisin ile etkinliğinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (69).

2.3.6. Dozaj ve Uygulama: Linezolid, erişkinlerde toplum veya hastane kaynaklı pnömonilerde ve komplike yumuşak doku enfeksiyonlarında 10-14 gün boyunca 2x600 mg., VRE enfeksiyonlarında 14-28 gün boyunca 2x600 mg. olarak uygulanır. Çocukluk çağında linezolidin dozu, sıklığı ve/veya süresi hastanın yaşına ve enfeksiyonun tipine göre değişmektedir. Genellikle 0-11 yaş arasında 10 mg/kg/doz, günde 3 kez ve ≥ 12 yaş adölesanlarda 10 mg/kg/doz, günde 2 kez olarak uygulanması önerilmektedir. Prematüre bebeklerde (34 haftanın altında) ilk bir hafta 10 mg/kg/doz günde 2 kez, birinci haftadan sonra 10 mg/kg/doz günde 3 kez şeklinde verilmelidir (70). Linezolidin intravenöz formundan oral formuna geçildiğinde doz değişikliğine gerek yoktur. Miyelosupresyon gelişme riski bulunan hastalar, haftalık tam kan sayımı ile takip edilmelidir (27). Linezolidin 600 mg tablet

formu, 600 mg/100 ml ve 600 mg/300 ml enjeksiyon formları ve 100 mg/5 ml oral süspansiyon formu mevcut olup, intravenöz formu 30-120 dakikalık perfüzyonla uygulanmalıdır. Ülkemizde linezolidin Zyvoxid® olarak, 600 mg 10 ve 2 film kaplı tablet 600mg/300 mL bulunan 1 ve 10 adetlik infüzyon solüsyonu şeklinde preparatları bulunmaktadır.

2.3.7. Yan Etki: Baş ağrısı, ishal ve kusma gibi genel yan etkiler bütün yaş gruplarında % 3-6 oranında görülmektedir (71). Geri dönüşümlü miyelosupresyon (anemi, lökopeni, trombositopeni) çocuklarda % 1.9-6.4 arasında bildirilmiştir (43,72,73). Linezolid ile tedavi edilen erişkinlerde % 0.4-9.1 oranında periferik ve optik nöropati de bildirilmiştir (43,74). Ancak periferik ve optik atrofiye çocuklarda nadiren rastlanmaktadır (57,58). Linezolid tedavisi alan hastalarda miyelosupresyon, laktik asidoz, periferik ve optik nöropatiye mitokondriyal protein sentez inhibisyonunun sebep olduğu düşünülmektedir (75). Yan etkiler, genellikle tedavi süresi 28 günü geçtiğinde gözlenmiştir (76). Linezolid uygulanan çocuklarda % 2.5 oranında laktik asidoz saptanmıştır (77).

Bir MAO inhibitörü olması nedeniyle epinefrin, norepinefrin, tiramin içeren gıdalar, selektif serotonin re-uptake inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin resöptör agonistleri, meperidin ve buspiron gibi serotonerjik, adrenerjik ve tiramin metabolizması üzerine etki eden ilaçlarla etkileşime girebilmektedir (71,78). Dokuzyüzelli çocukta yapılan bir çalışmada en sık yan etkiler ishal, kusma, başağrısı, transaminaz yüksekliği ve döküntü (% 6.5-10.8) olarak bildirilmiştir (79). Bugüne kadar yayınlanan çocuklarla ilgili tüm literatürü derleyen bir çalışmada en sık gözlenen üç yan etkisi; ishal (% 3.1-16.8), mide bulantısı ve/veya kusma (% 2.9-11.9), trombositopeni (% 1.9-4.7) olarak bildirilmiştir (80).

2.3.8. Linezolid ve Oksidatif Stres: Çeşitli antibiyotiklerin serbest oksijen radikalleri aracılığıyla hücre ölümüne neden olarak nefrotoksisite, hepatotoksisite, ototoksisite gibi hücre hasarına sebep olduğu bilinmektedir. Örneğin aminoglikozidler, vankomisin ve sisplatin gibi çeşitli nefrotoksik ve hepatotoksik ilaçlara bağlı gelişen böbrek ve karaciğer hasarı modellerinde serbest oksijen radikallerinin hücre ölümüne neden olabildiği ve nefrotoksik ve hepatotoksik etki oluşumunda oksidatif stresin ön planda olduğu gösterilmiştir (81-83).

In vitro metabolik deneylerde antioksidanların, reaktif oksijenlerin dengesini bozarak linezolid atılımını bozduğu düşünülse de, vitamin C ve vitamin B verilerek oluşturulan çalışma gruplarında antioksidan alımının linezolid farmakokinetiklerini etkilemediği gösterilmiştir (84). Ancak belirgin bir etkileşim gösterilememiş olsa da antioksidan vitaminlerle reaktif oksijenler arasında tespit edilmesi zor olan bir etkileşim olabilir.

2.4. Piridoksin

Vitamin B6; serum homosistein seviyelerini kontrol etmeye yardım eden, deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu sentezi ve tamirinde, nörotransmitter yapımında ve gen ekspresyonunda önemli role sahip yüzden fazla enzimin ihtiyaç duyduğu suda çözülebilir bir vitamindir (85,86).

Vitamin B6, DNA hasarını ve dejeneratif hastalıkları önleyen diğer vitamin ve mineraller gibi meyve ve sebzelerde bulunur (87). Besin zenginleştirmede ve vitamin desteğinde, vitamin B6'nın en çok kullanılan formu "piridoksin hidroklorid"dir. Son zamanlarda yapılan değişik deneysel çalışmalarda vitamin B6'nın potansiyel antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir (88,89). Vitamin B6'nın "hem" prekürsörü olan "1-aminolevulinik asit" sentezi için gerekli olduğu ve "hem" mutasyonunun yol açtığı sideroblastik aneminin B6 vitaminiyle önlenemediği de gösterilmiştir (90). Vitamin B6'ya yanıtli anemilerin "hem" sentezini etkileyen gen mutasyonlarıyla oluşan sideroblastik tipte olduğu ve linezolid alan hastalarda da aneminin bu şekilde geliştiği gösterilmiştir (91). Linezolid nedeniyle anemi gelişen vakalarda ring sideroblastların gözlemlenmesi, patofizyolojik mekanizmanın piridoksin bağımlı olabileceğini düşündürmüştür, ancak yinede vitamin B6'nın, linezolidin oluşturduğu hematolojik yan etkileri hangi mekanizma ile iyileştirdiği halen net olarak açıklanamamış değildir (3).

2.5. Serbest Radikaller

Elektronlar atomun yapısında orbital adı verilen yörüngede çiftler halinde bulunurlar. Bazı moleküllerde ise çiftler halinde bulunması gereken elektronlar yörüngede tek olarak bulunabilirler. Bir orbitalde yalnızca bir adet elektron bulunuyorsa buna "eşi olmayan elektron" denir. Bu moleküllerde elektron sayısı tek

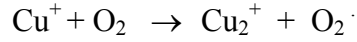
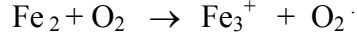
olduğu için başka moleküllerle karşılaştıklarında reaksiyona girmeye daha isteklidirler ve karşılaştıkları moleküllerden elektron alışverişinde bulunurlar. Bu şekilde diğer moleküllerle karşılaştıklarında elektron alışverişinde bulunarak onların yapısını bozan moleküllere “radikal”, “serbest radikal” veya “oksidan” moleküller denilir ve “R” ile gösterilir (Tablo 1). Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O^{\cdot}) veya çizgi ($O^{\bar{\cdot}}$) ile gösterilir (92). Ancak bazı atomlar dış orbitalde tek elektron bulundurması nedeniyle radikal olarak tanımlanırlar. Bu şekildeki radikallere en iyi örnekler hava kirliliğinden sorumlu tutulan nitrit dioksit (NO_2) ve vücutta endotel kaynaklı relaksan faktör olarak görev alan nitrik oksittir (NO) (93).

Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezler. Canlı organizmalarda en fazla oluşan ve en önemli serbest radikal oksijen (O_2) ve oksijenden oluşurlardır. Dış yörüngesinde eşlenmemiş elektronu bulunması nedeniyle moleküler oksijenin kendisi de aynı zamanda bir radikaldir. Bu özelliklerinden dolayı O_2 diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilir. Bununla beraber serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Canlı hücrelerde oksijenin kısmi redüksiyonuyla çok sayıda ve yüksek derecede reaktif oksijen ürünler (ROS) oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son H_2O 'ya indirgenir (92,94).

Tablo 1. Reaktif oksijen ürünleri.

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO^{\cdot})	Hidrojen peroksit	(H_2O_2)
Alkoksil	(RO^{\cdot})	Singlet oksijen	(1O_2)
Peroksil	(ROO^{\cdot})	Ozon	(O_3)
Süperoksit	($O_2^{\bar{\cdot}}$)	Hipoklorid asit	($HOCl$)
Nitrik oksit	(NO^{\cdot})	Lipid hidroperoksit	($LOOH$)
Azot dioksit	(NO_2^{\cdot})	Peroksinitrit	($ONOO^{\cdot}$)

2.5.1. Süperoksit Radikali (O₂[·]): Süperoksit radikali, tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (92,95). İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikalini meydana getirebilir.

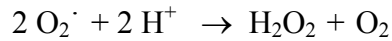


Bu radikalden spontan ya da enzimatik dismutasyon ile, ikinci bir ara ürün, H₂O₂ oluşur:



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (93). Süperoksit radikalının fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO[·]) ile birleşmesi sonucu bir reaktif oksijen türü olan peroksinitrit (ONOO[·]) meydana gelir. Peroksinitrit, nitrit (NO₂[·]) ve nitrat (NO₃[·]) oluşturmak üzere metabolize edilir.

2.5.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂): H₂O₂, membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksitin dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü dismutasyon reaksiyonunda iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar (96).

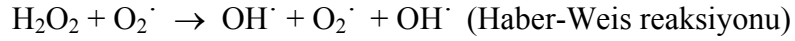


Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü Fe²⁺ veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, O₂[·] varlığında ise Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini (OH[·]) oluşturur. Süperoksit radikalının lipid solubilitesi sınırlı olduğu halde hidrojen peroksidin lipid solubilitesi yüksektir. Bu nedenle hidrojen peroksit kendisinin olduğu yerden uzakta olan fakat Fe²⁺ içeren membranlarda hasar oluşturabilir (96).

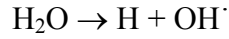
2.5.3. Hidroksil Radikali (OH[·]): H₂O₂'nin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle meydana gelir. Bu reaksiyona Fenton reaksiyonu adı verilir:



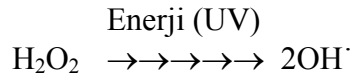
H₂O₂ ile O₂[·] reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturur. Bakır veya demir iyonları varlığında gerçekleşen bu reaksiyona Haber-Weis reaksiyonu adı verilir:



Haber-Weis reaksiyonu katalizör varlığında ya da katalizörsüz gerçekleşebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlemektedir (94). Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur:



Ayrıca H₂O₂'nin ultraviyole (UV) ışığa maruz kalması ile de OH[·] oluşabilir:



Hidroksil radikali, son derece reaktif bir oksidan radikalidir. Yarılanma ömrü çok kısadır ve oluştuğu yerde büyük hasara sebep olur (96).

2.5.4. Singlet Oksijen (¹O₂): Singlet oksijen, ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Doymuş yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO[·]) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu (LPO) başlatabilir (94).

2.5.5. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları: Organizmada serbest radikaller hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak, hem de radyasyon, ilaçlar ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisi ile endojen ve eksojen kaynaklardan oluşabilmektedir (Tablo 2) (97).

Tablo 2. Serbest oksijen radikalleri kaynakları.

Endojen kaynaklar	Eksojen kaynaklar
Mitokondriler (solunum zinciri)	Radyasyon
Hücre zarı (prostoglandin sentezi)	İlaçlar
Sitokrom P-4	Sigara, alkol, uyuşturucu
Aktive lökositler (fagositoz)	Metal iyonları
Mikrozomal elektron taşıma zinciri	
Oksidan enzimler	

2.5.6. Serbest Radikallerin Etkileri: Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkilerler (95). Hücrede ROS ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir.

2.5.6.1. Membran Lipidlerine Etkileri: Membran lipidleri oksidanların en önemli hedeflerindedir. Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadırlar. Membran lipid peroksidasyonu sonucu membran bütünlüğü bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bunlara bağlanan enzimler inaktive olurlar. Lipid peroksidasyonu, yağların özellikle poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif oksijen bağımlı yıkımı olarak tarif edilir ve dallanan bir zincir reaksiyonudur. Olayda genelde bir enzim varlığı gerekli olmamasına rağmen demir, bakır gibi metaller tarafından katalizlenir. Lipid peroksidasyonu, hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin alfa-metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlatılmaktadır (98,99).

Hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla yağ asidi lipid radikali halini alır. Yapıda molekül içi çift bağların yer değiştirmesi ve ardından moleküler oksijenle etkileşim sonucunda lipid peroksil radikali ortaya çıkar. Bunlar da yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de lipid hidroperoksitlerine dönüşmektedirler. Lipid hidroperoksitleri yıkılarak biyolojik olarak aktif yapılar olan aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşürler. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehit'tir (MDA). Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda MDA meydana gelir. MDA kanda ve idrarda ortaya

çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (100,101).

2.5.6.2. Proteinler Üzerine Etkileri: Serbest radikaller proteinler üzerine olan hasar yapıcı etkilerini proteinlerde serbest radikal birikimi yaparak gösterir. Doymamış bağ ve sülfüt içeren moleküllerin serbest radikaller ile reaktivitesi yüksek olduğundan fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin, metionin gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Bunun sonucunda özellikle sülfür ve karbon merkezli radikaller meydana gelir. Bu reaksiyon sonucu albümin ve immünglobulin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerde fragmantasyon ve çapraz bağlanmalar meydana gelebilir. Bunlar da protein fonksiyonlarında bozulmalara yol açabileceği gibi, immün sistemi uyurabilecek antijenik değişiklikler de oluşturabilirler (102).

2.5.6.3. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri: İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. OH⁻ deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H₂O₂ membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Süperoksit maruz kalan DNA molekülleri hayvanlara enjekte edildiklerinde daha fazla antijenik özellik gösterirler ki bu oldukça önemli bir etkidir. Çünkü otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozusta (SLE) ve romatoid artrit (RA) dolaşımında anti-DNA antikolar bulunur (102,103).

2.5.6.4. Karbonhidrat Üzerine Etkileri: Glikoz ve mannoz gibi monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H₂O₂, peroksitler ve okzalaldehitler

oluşabilir. Okzalaldehitler DNA, ribonükleik asit ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek kanser oluşumunda ve yaşlanmada rol oynarlar (96).

2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin hasar yapıcı özelliklerine karşın, hücreler doğal olarak oksidatif hasarı azaltmaya veya sınırlamaya yeteneklidirler. Bu hücre koruyucu mekanizmalar oksijen radikallerini ortadan kaldırmak ve detoksifiye etmek üzere düzenlenmiş birkaç enzim sistemini içerirler (Tablo 3). Başlıca doğal antioksidan etki çeşitleri şunlardır (94,96,104):

1. Reaktif oksijen türlerinin enzim reaksiyonları aracılığıyla veya doğrudan temizlenmesi,
2. Reaktif oksijen türlerinin oluşmasının baskılanma yoluyla engellenmesi,
3. Metal iyonlarının bağlanarak radikal oluşum reaksiyonlarının önlenmesi,
4. Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi.

Tablo 3. Doğal savunma mekanizmaları ve işlevleri.

Savunma Mekanizması	İşlev
Sitokrom oksidaz sistemi	Dört değerli O ₂ indirgenmesi
Süperoksit dismutaz	O ₂ dismutasyonu
Katalaz ve glutatyon peroksidaz	H ₂ O ₂ 'yi uzaklaştırır
Transferrin, askorbik asit, sistein, seruloplazmin	Hidrofilik bölgelerde serbest radikalleri süpürür
Vitamin E ve birçok yağ asidi	Hidrofobik bölgelerde serbest radikalleri süpürür

Antioksidanlar, endojen veya eksojen kaynaklı olabilirler.

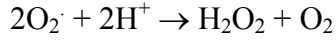
2.6.1. Endojen Antioksidanlar: Enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar;

a. Enzim olan endojen antioksidanlar: 1) Süperoksit dismutaz (SOD), 2) Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), 3) Glutatyon S-Transferazlar (GST), 4) Katalaz (CAT), 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, 6) Hidroperoksidaz.

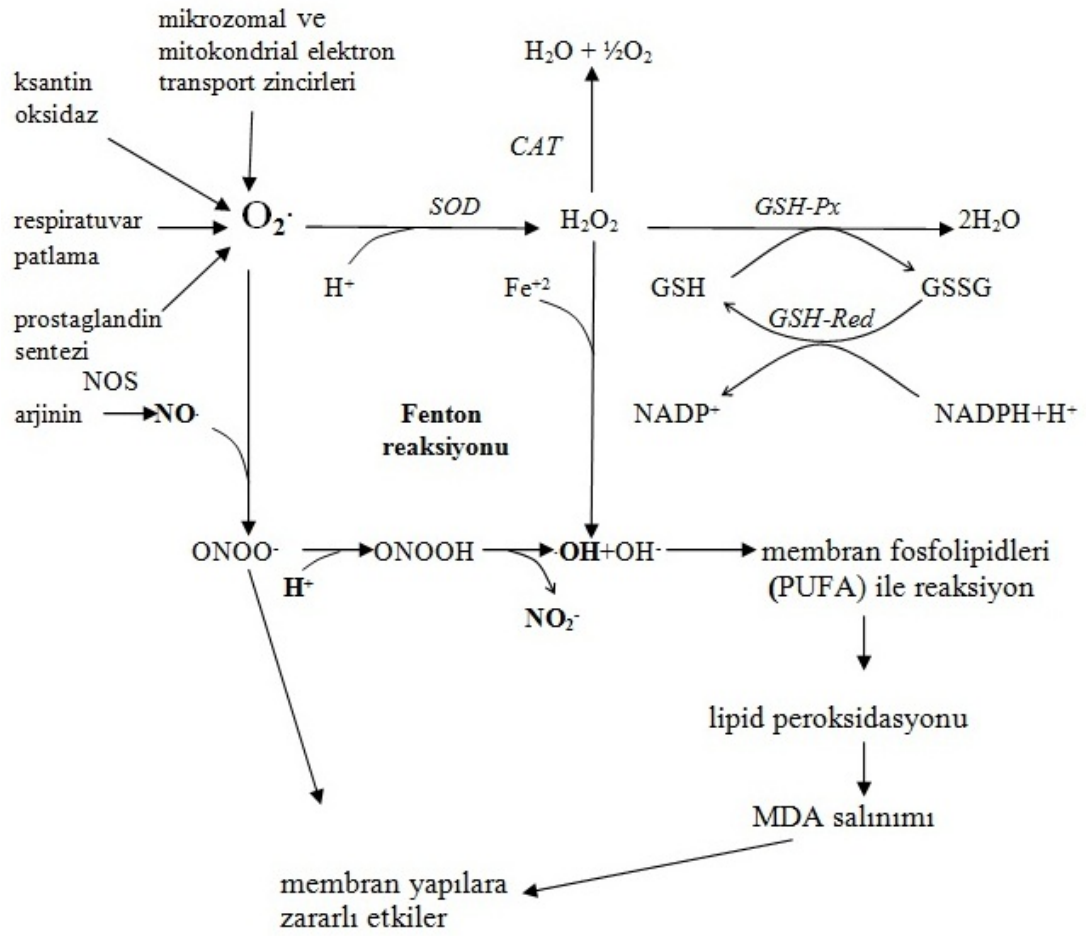
b. Enzim olmayan endojen antioksidanlar: 1) Melatonin, 2) Seruloplazmin, 3) Transferrin, 4) Miyoglobin, 5) Hemoglobin, 6) Ferritin, 7) Bilirubin, 8) Glutatyon, 9) Sistein, 10) Metiyonin, 11) Ürat, 12) Laktoferrin, 13) Albümin (96).

2.6.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz: Bu enzim, $O_2^{\cdot -}$ 'nin H_2O_2 ve O_2 dönüşümünü katalizlemektedir. SOD enzimi, süperoksit düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol üstlenmektedir (105) Katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



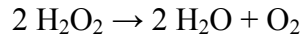
Enzimin primer fonksiyonu, hücreleri süperoksit radikalinin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu şekilde hücrelerdeki lipid peroksidasyonu da inhibe edilmiş olur (106). SOD, fagosite edilen bakterilerin intrasellüler olarak öldürülmesinde de rol oynamaktadır. Bu nedenle, SOD granülosit fonksiyonları için çok önemlidir. Serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir (Şekil 2) (107). SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır. SOD enziminin aerobik hücrelerin tümünde bulunup anaerob hücrelerin çoğunda bulunmadığı bilinmektedir. Fridovich ve arkadaşları SOD enziminin aerobik hücrelerin yaşamı için gerekli olduğunu göstermişlerdir (108).



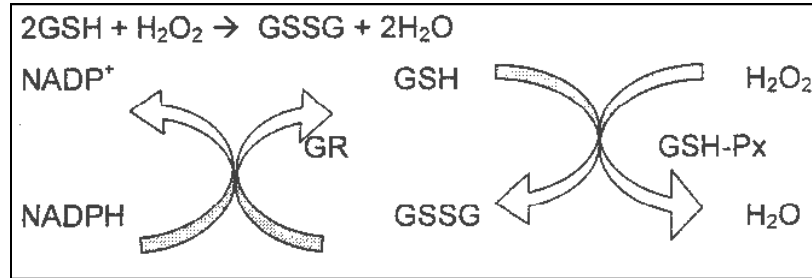
$O_2^{\bullet-}$: süperoksit anyon radikali, O_2 : moleküler oksijen, H^+ :hidrojen iyonu, proton, H_2O : su, SOD: süperoksit dismutaz, CAT: katalaz, H_2O_2 : hidrojen peroksit, GSH-Px: glutatyon peroksidaz, GSH: redükte glutatyon, GSSG: okside glutatyon, GSH-Red: glutatyon redüktaz, $NADPH+H^+$: redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, $NADP^+$: okside nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, Fe^{+2} : ferro demir, $\bullet OH$: hidroksil iyonu, $\bullet OH$: hidroksil radikali (en fazla potent serbest oksijen radikali), NOS: nitrik oksit sentaz, NO: nitrik oksit radikali, ONOO[•]: peroksinitrit, MDA: malondialdehit (membran fosfolipitlerinin lipid peroksidasyonunun son ürünü), NO_2^- : nitrit, PUFA: poliansatüre yağ asidi.

Şekil 2. Hücresel antioksidan enzim sistemi ve lipid peroksidasyon zinciri (107).

Katalaz: Glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Enzimin molekül ağırlığı 240.000 daltondur. Her biri ferriprotoporfirin grubu içeren dört adet alt üniteden oluşmuştur. Ferriprotoporfirin, prostetik grubunda +3 değerlikli Fe atomu bulunan protoporfirin IX halkasıdır. Eritrositler yüksek oranda CAT içermekte olup, CAT aktivitesinin % 98'den fazlasını sağlarlar (109). CAT enzim aktivitesinin en yüksek olduğu dokular karaciğer ve böbrekdir. Enzim dokularda başlıca mitokondri ve peroksizom partiküllerine bağlı olarak bulunmaktadır. Bundan başka endoplazmik retikulum ve sitoplazmada da aktivite göstermektedir. CAT, okside edici enzimlerin etkisiyle ortamda oluşan hidrojen peroksidi direkt olarak suya dönüştürür. Ortamdaki H₂O₂ konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda H₂O₂'yi substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler (GSH-Px) devreye girerek hidrojen peroksidi ortamdaki uzaklaştırırlar. Aynı etkileri gösteren CAT ve GSH-Px enzimleri, hücre içi yerleşimleri ve etki yerleri bakımından farklılıklar gösterirler. CAT enzimi peroksizomlarda daha etkin iken, GSH-Px enzimi başlıca sitozol ve mitokondride etkindir. Katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



Glutasyon Peroksidaz: Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Tetramerik yapıdadır ve dört selenyum (Se) içerir. Diyetteki Se desteği enzim aktivitesini modüle eder. Enzim aktivitesi heksoz monofosfat yolunda üretilen nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlarda H₂O₂, öncelikle GSH-Px tarafından temizlenir. Bu enzim, redükte glutasyonun okside glutatyona çevrildiği ortamda hidrojen peroksidi yüksek spesifite ile detoksifiye etmektedir. Redükte glutasyonun (GSH) okside glutasyon (GSSG) haline dönüştüğü reaksiyonda GSH-Px enzimiyle hidrojen peroksit suya indirgenmiş olur. Daha sonra glutasyon redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile NADPH harcanarak, okside glutasyon redükte hale dönüştürülür (Şekil 3).



Şekil 3. Glutatyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü.

Glutatyon peroksidazın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Glutatyon peroksidaz aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben, H₂O₂ salınımının arttığı gösterilmiştir (110). Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. Glutatyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (111).

Glutatyon Redüktaz: Organizmanın yaşamı için, redükte glutatyonun yüksek, okside glutatyonun ise düşük düzeylerde olması gereklidir. Redükte glutatyon, protein sülfhidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek GSSG düzeyleri protein sülfhidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık GSH-protein sülfhidrilleri oluşturur. Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş GSH'ın tekrar indirgenmiş şekle dönüşmesi gerekir. Glutatyon redüktaz, NADPH varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizler.



NADPH/NADP⁺ ve GSH/GSSG oranlarındaki değişiklikler akut prooksidan stres ile antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin belirtisidir.

2.6.2. Eksojen Antioksidanlar

Vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler;

Vitaminler: 1) α-tokoferol (vitamin E), 2) β-karoten, 3) Askorbik asit (vitamin C), 4) Folik asit (folat).

İlaçlar: 1) Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), 2) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, diphenylene iodonium), 3) Rekombinant süperoksit dismutaz, 4) Trolox-C (vitamin E analogu), 5) Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), 7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin), 8) Nötrofil adezyon inhibitörleri, 9) Sitokinler (TNF ve IL-1), 10) Barbitüratlar, 11) Demir şelatörleri.

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar: 1) Butylated hydroxytoluene (BHT), 2) Butylated hydroxyanisole (BHA), 3) Sodium benzoate, 4) Ethoxyquin, 5) Propylgalate, 6) Fe-superoxyde dismutase (96).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi, Biyokimya ve Tıbbi Biyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1956-TU-09 proje numarası ile desteklendi. Çalışmamız SDÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nda (SDÜ-HADYEK, 21.07.2009 tarih, 01 No'lu karar) onaylandıktan sonra etik kurul kurallarına uygun olarak yapıldı.

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları: Bu çalışmada SDÜ Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı (SDÜ-HÜDAL)'ndan alınan 40 adet Spraque Dawley cinsi, 8 haftalık, ağırlıkları 200-250 g arasında olan erkek ratlar kullanıldı. Çalışmadaki ratların hepsi deney süresince % 50-60 nemli ortamda, 12 saat aydınlık ve 20-22°C oda ısısı koşullarında bulunduruldu. Ratlar onarlı gruplar halinde ayrı kafeslere konarak yeterli miktarda içme suyu ve devamlı standart rat yemi verildi. Rastgele oluşturulan deney grupları, 10 günlük uyum dönemi geçirdiler. Ratlar 4 gruba ayrıldı (Tablo 4);

1. Kontrol Grubu (K, n:10)
2. Linezolid Grubu (L, n:10)
3. Piridoksin Grubu (P, n:10)
4. Linezolid + Piridoksin Grubu (LP, n:10).

Tablo 4. Rat grupları ve uygulanan ilaçlar.

Gruplar →	Kontrol (n: 10)	Linezolid (n: 10)	Piridoksin (n: 10)	Linezolid+Piridoksin (n: 10)
Gavaj içeriği (mg/kg)	Serum Fizyolojik	Linezolid 125	Piridoksin 100	Linezolid 125 Piridoksin 100
Ortalama rat ağırlığı (gram)	210	217	215	220

3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler

Tablo 5. Deneyde kullanılan malzeme ve aletler

1	Mikropipet Seti	Eppendorf Research 10, 100, 1000, 5000, Almanya
2	Soğutmalı Santrifüj	Hettich Universal 32 R, Hettich Universal 320, Almanya
3	UV spektrofotometre	Shimadzu UV 1700, Japonya
4	Mikrosantrifüj	Heraus Biofuge D-37520, Almanya
5	Buzdolabı	Arçelik-8188 NF, Türkiye
6	Derin Dondurucu	Beko 8460 T, Türkiye
7	Kar Makinası	Hoshizaki FM-120EE, EU
8	Vorteks	Nüve NM 110, Türkiye
9	Hassas Terazı	Shimadzu AX200, Japonya
10	Bidistile Su Cihazı	Millipore Simlicity 185, Fransa
11	Su Banyosu	Termal Laboratuvar Aletleri 820-3, Türkiye
12	Ph Metre	Hanna HI 9321 Microprocessor, Portekiz
13	Manyetik Karıştırıcı	IKA RH-KT/C, Brezilya

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Grupları ve Deneyin Yapılışı

1. grup: Kontrol (K) grubu: Bu gruba nazogastrik (NG) yolla günde 2 kez, 12 saat arayla ve steril koşullarda 1 mililitre (ml) serum fizyolojik (SF), 14 gün boyunca verildi.

2. grup: Linezolid (L) grubu: Bu gruba NG ile günde 2 kez, 12 saat arayla ve steril koşullarda linezolid (125 mg/kg/gün, 1 ml SF ile sulandırılarak) 14 gün boyunca uygulandı. uygulandı.

3. grup: Piridoksin (P) Grubu: Bu gruba NG ile günde 2 kez, 12 saat arayla ve steril koşullarda piridoksin (100 mg/kg/gün, 1 ml SF ile sulandırılarak) 14 gün boyunca uygulandı.

4. grup: Linezolid + Piridoksin (LP) Grubu: Bu gruba NG yolla günde 2 kez, 12 saat arayla ve steril koşullarda, linezolid (125 mg/kg, 1 ml SF ile

sulandırılarak) ve piridoksin (100 mg/kg/gün, 1 ml SF ile sulandırılarak) 14 gün boyunca uygulandı.

Deney başlangıcında, ilaç uygulamasından önce 80 mg/kg intraperitoneal ketamin (Ketalar, Pfizer) ve 10 mg/kg xylazine (Alfamin, Alfasan IBV) ile anestezi sağlandı, kuyruk venlerinden branül ile girilerek hemogram ve biyokimyasal testler için kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden biyokimya laboratuvarında tam kan parametreleri (hemoglobin, lökosit, trombosit), BUN, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, aspartat amino transferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri çalışıldı. Hemoglobin, lökosit ve trombosit için, sırasıyla 11-19 gr/dl, $3-17 \times 10^3/\mu\text{L}$, $200-1500 \times 10^3/\mu\text{L}$ normal değerler olarak kabul edildi (112). BUN, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST ve ALT için ise, sırasıyla 11-23 mg/dl, 0.4-1.4 mg/dl, 0.0-0.64 mg/dl, 0.0-0.05 mg/dl, 45.7-80.8 U/L ve 17.5-30.2 U/L normal değerler olarak kabul edildi (112). İlaç ve serum fizyolojik uygulamaları sabah saat 08:00-09:00 arasında yapıldı. Deney başlangıcında ratlar tartıldı ve ilaç uygulamaları ağırlıklarına göre uygulandı.

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması: Deney başlangıcında 80 mg/kg intraperitoneal ketamin (Ketalar, Pfizer) ve 10 mg/kg xylazine (Alfamin, Alfasan IBV) ile anestezi sağlanarak kuyruk venlerinden branül ile biyokimya ve tam kan sayımı için kan alındı. Deney bitiminde (15. gün) ise yine 80 mg/kg intraperitoneal ketamin (Ketalar, Pfizer) ve 10 mg/kg xylazine (Alfamin, Alfasan IBV) ile anestezi sağlanarak orta hat insizyonu ile ratların batinları açıldı. Inferior vena cava'dan kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden 1 mL tam kan ölçümü için K_3EDTA 'lı tüpe, 1 mL biyokimyasal analizler için biyokimya tüpüne, 3 mL de eritrosit elde etmek için heparinlenmiş tüplere alındı.

Heparinlenmiş tüplere alınan kanlar $1500 \times g$ 'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve lökositlerin bulunduğu en üst katman uzaklaştırıldı. 10 mL soğuk % 0,9 NaCl eklenerek tüpler alt-üst edildi. Bu işlemler en az 2-3 sefer tekrar edilerek eritrositlerin yıkanmaları sağlandı. En son üstte kalan berrak sıvı da uzaklaştırılarak elde edilen eritrosit pelletleri ependorf tüplerine aktarıldı ve deneylerin çalışılacağı güne kadar -20°C 'de derin dondurucuya konuldu.

3.2.3. Tam Kan ve Biyokimyasal Analizler: Tam kan sayımı BECKMAN COULTER LH 750 (Miami, ABD) cihazı ile biyokimyasal analizler ise, elde edilen rat serumlarından aynı gün OLYMPUS AU 2700 (Japonya) cihazı ile çalışıldı.

3.2.4. Eritrositler İçin Yapılan İşlemler: Derin dondurucudan çıkarılan eritrosit pelletleri oda ısısında çözüldükten sonra 5 kat (v/v) buz gibi distile su eklenerek homojenize edildi. Bu homojenattan MDA ve hemoglobin (Hb) tayini yapıldı. Ayrıca elde edilen eritrosit homojenatı tekrar 10 kat distile su ile sulandırılarak CAT ve Hb tayinleri yapıldı. Eritrosit SOD ve GSH-Px enzim tayinleri için ekstrakt hazırlandı. Ekstrakt, eritrosit homojenatı 4 kat distile su ile sulandırıldıktan sonra 3/5, (v/v) kloroform/etanol solusyonu eklenerek vortekslendi. 3000 rpm'de bir saat +4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj sonunda tüplerde iki tabakalı fazlar oluştu. Üstteki etanol fazı alınarak buradan SOD, GSH-Px ve Hb tayini yapıldı. Hemoglobin tayinleri Drabkin solusyonu kullanılarak ölçüldü (113).

3.2.5. Eritrositlerde Biyokimyasal Analizler

3.2.5.1. Malondialdehit (MDA) Seviyesinin Belirlenmesi: Eritrositlerde MDA seviyeleri Draper ve Hadley'in metodu ile çalışıldı (114). Bu metotta lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, +90°C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek 532 nanometrede (nm) maksimum absorbans veren renkli kompleks oluşturur. Shimadzu UV-1700 (Japonya) marka spektrofotometri ile ölçüm yapıldıktan sonra MDA-TBA kompleksi absorbans katsayısı ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) kullanılarak MDA konsantrasyonu hesaplandı. Her gram Hb başına nmol olarak ifade edildi (nmol g⁻¹ Hb).

3.2.5.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi: Enzim aktivitesi Sun ve ark.'ın metoduna göre hesaplandı (115). Bu metot ksantin/ksantin oksidaz enzim sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esasına dayanır. Ortamda oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli bileşik oluşturur. Bu renkli kompleks 560 nm'de maksimum absorbans verir. Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar U/gr Hb olarak ifade edildi.

3.2.5.3. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi: Katalaz düzeyi Aebi tarafından tanımlanan metoda göre ölçüldü (116). Enzim aktivitesi ile ortamda azalan hidrojen peroksit düzeyleri spektrofotometrik olarak 240 nm’de belirlendi. Bu dalga boyunda numune ilavesi ile absorbans azalması her 15 saniyede bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile kaydedildi. Lineer absorbans azalmasının değerleri alınarak hesaplama yapıldı. Aktivite düzeyleri *k/gr Hb* olarak ifade edildi.

3.2.5.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi: Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve Valentina metodu ile ölçüldü (117). Glutasyon peroksidaz enzimi, H₂O₂ varlığında redükte glutasyonun, okside glutatyona yükseltgenmesini katalizler. Oluşan okside glutasyon, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile tekrar redükte glutasyon’a indirgenir. GSH-Px aktivitesinin hesaplanması 340 nm’de absorbans veren NADPH’nın NADP⁺’a yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalması ile yapılır. Sonuçlar gram hemoglobin başına uluslararası ünite olarak belirlendi (U/gr Hb).

3.3. İstatistiksel Analiz

Tam kan ve biyokimyasal tetkiklerde istatistiksel analizler için SPSS® (Statistical Package for Social Sciences for Windows 15) programı kullanıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplardaki sayıların yetersizliğinden dolayı nonparametrik testlerden numerik testler için Kruskal-Wallis H, numinal değişkenler için Chi-Square testi ile değerlendirme yapıldı. Mann-Whitney U testi ile $p < 0.05$ tespit edilen gruplar karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlarda $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri için istatistikler Windows uyumlu SPSS 9.05 ile yapıldı. Grupların dağılımları Non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov Test ile değerlendirildi. Grupların normal dağılım göstermesinden dolayı grup karşılaştırmalarında parametrik testlerden one-way ANOVA testi ve Post Hoc testlerden LSD kullanıldı. Değerler, ortalama \pm standart deviasyon olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların İlaç Uygulama Öncesi ve Sonrasındaki Test Sonuçları

4.1.1. Hematolojik Test Sonuçları: Grupların ilaç uygulamasından önce ve sonra yapılan hematolojik test sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 6). Buna göre; kontrol grubunda farklılık saptanmazken, L grubunda 15. gün lökosit ve hemoglobin değerleri, P grubunda 15. gün lökosit değerleri ve LP grubunda 15. gün lökosit değerleri, aynı parametrelerin başlangıç değerlerine göre azalmış olarak bulundu ($p<0.05$).

Tablo 6. Deney öncesi ve sonrasında hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeyleri.

← Gruplar	Hemoglobin (g/dL)		p^*	Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)		p^*	Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)		p^*
	İlaç öncesi (Ort. \pm S. Sapma)	İlaç Sonrası (Ort. \pm S. Sapma)		İlaç Öncesi (Ort. \pm S. Sapma)	İlaç Sonrası (Ort. \pm S. Sapma)		İlaç Öncesi (Ort. \pm S. Sapma)	İlaç Sonrası (Ort. \pm S. Sapma)	
K (n:10)	12.76 ± 2.87	13.13 ± 0.61	0.594	6.52 ± 1.52	6.73 ± 1.54	0.400	773.90 ± 131.73	900.30 ± 192.07	0.110
L (n:10)	14.18 ± 1.60	12.91 ± 0.72	0.047	7.03 ± 1.40	3.01 ± 1.16	0.005	892.40 ± 183.41	798.60 ± 211.48	0.333
P (n:10)	13.17 ± 1.47	12.55 ± 1.56	0.445	6.71 ± 1.02	3.38 ± 1.62	0.005	816.10 ± 245.74	732.90 ± 255.33	0.445
LP (n:10)	13.96 ± 1.33	13.19 ± 0.93	0.092	6.87 ± 2.59	2.06 ± 1.15	0.005	850.20 ± 148.92	743.90 ± 282.52	0.445

*Wilcoxon testi

4.1.2. Biyokimyasal Test Sonuçları: İlaç uygulama öncesi ve sonrasında grupların biyokimyasal test sonuçları değerlendirildi (Tablo 7). Buna göre; kontrol grubunda farklılık saptanmazken, L grubunda ALT düzeyi ile LP grubunda BUN düzeyi, başlangıç değerlerine göre yükselmiş olarak bulundu ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 7. Deney öncesi ve sonrasında AST, ALT, total-direkt bilirubin düzeyleri.

← Gruplar	AST (U/L)		<i>p</i> *	ALT (U/L)		<i>p</i> *	Total bilirubin (mg/dL)		<i>p</i> *	Direkt bilirubin (mg/dL)		<i>p</i> *
	İlaç Uygulama Öncesi (Ort. ± S. Sapma)	İlaç Uygulama Sonrası (Ort. ± S. Sapma)		İlaç Uygulama Öncesi (Ort. ± S. Sapma)	İlaç Uygulama Sonrası (Ort. ± S. Sapma)		İlaç Uygulama Öncesi (Ort. ± S. Sapma)	İlaç Uygulama Sonrası (Ort. ± S. Sapma)		İlaç Uygulama Öncesi (Ort. ± S. Sapma)	İlaç Uygulama Sonrası (Ort. ± S. Sapma)	
K (n:10)	173.80 ±24.87	173.00 ±17.63	0.385	62.60 ±11.72	70.80 ±10.58	0.066	0.12 ± 0.05	0.10 ± 0.05	0.056	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.155
L (n:10)	171.40 ±24.83	166.10 ±39.45	0.444	75.50 ±17.77	104.00 ±22.75	0.009	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.189	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.211
P (n:10)	173.90 ±34.04	181.20 ±31.84	0.218	72.20 ±14.52	75.80 ±17.64	0.357	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.09	0.171	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.458
LP (n:10)	172.30 ±16.91	172.00 ±33.94	0.594	76.20 ±13.15	83.80 ±11.56	0.109	0.14 ± 0.04	0.13 ± 0.03	0.201	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.254

*Wilcoxon testi

Tablo 8. Deney öncesi ve sonrasında BUN, kreatinin düzeyleri.

← Gruplar	BUN (mg/dL)		<i>p</i> *	Kreatinin (mg/dL)		<i>p</i> *
	İlaç Öncesi (Ort. ± S. Sapma)	İlaç Sonrası (Ort. ± S. Sapma)		İlaç Öncesi (Ort. ± S. Sapma)	İlaç Sonrası (Ort. ± S. Sapma)	
K (n: 10)	17.53 ± 2.27	15.98 ± 1.90	0.153	0.46 ± 0.63	0.49 ± 0.36	0.333
L (n: 10)	16.50 ± 1.70	17.12 ± 2.79	0.959	0.48 ± 0.05	0.49 ± 0.03	0.240
P (n: 10)	17.43 ± 1.19	19.62 ± 2.52	0.075	0.48 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.634
LP (n: 10)	16.31 ± 1.26	18.32 ± 2.07	0.022	0.48 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.682

* Wilcoxon testi

4.2. Test Sonuçlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

4.2.1. Hematolojik Sonuçların Gruplar Arasında Karşılaştırılması: İlaç uygulamasından önce ve sonra tüm grupların hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeyleri ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Hematolojik parametrelerin başlangıç değerlerinde farklılık saptanmadı. Deney sonundaki (15. gün) değerlerine bakıldığında ise, kontrol grubunun lökosit ortalaması L, P ve LP gruplarına göre yüksek bulundu ($p=0.0001$). Linezolid grubunun lökosit değerleri de LP grubuna göre yüksekti ($p=0.035$). Gruplar arasındaki diğer karşılaştırmalarda farklılık gözlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Deney sonrasında hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeyleri.

Gruplar ↓	Hemoglobin (g/dL) (Ort. ± S. sapma)	Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$) (Ort. ± S. sapma)	Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$) (Ort. ± S. sapma)
K (n: 10)	13.13 ± 0.61	6.73 ± 1.54	900.30 ± 192.07
L (n: 10)	12.91 ± 0.72	3.01 ± 1.16	798.60 ± 211.48
P (n: 10)	12.55 ± 1.56	3.38 ± 1.62	732.90 ± 255.33
LP (n: 10)	13.19 ± 0.93	2.06 ± 1.15	743.90 ± 282.52
Grupların Karşılaştırılması ↓	p^*	p^*	p^*
K – L	0.434	0.0001	0.364
K – P	0.519	0.0001	0.174
K – LP	0.570	0.0001	0.290
L – P	0.970	0.496	0.850
L – LP	0.353	0.035	0.912
P – LP	0.315	0.089	0.684

* Mann-Whitney U testi

4.2.2. Biyokimyasal Sonuçların Gruplar Arasında Karşılaştırılması: İlaç uygulamasından önce ve sonra tüm grupların biyokimyasal değerleri ölçüldü (Tablo 10). Gruplar arasında test sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç değerleri bakımından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak deney sonundaki BUN ve ALT değerlerinde farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Kontrol grubunun BUN ortalaması,

P ve LP grubuna göre düşüktü. Yine L grubunda BUN değerleri ortalaması LP grubuna göre düşük ve anlamlı bulundu. Kontrol grubunun ALT ortalaması ise L ve LP grubuna göre düşük, L grubunun ALT değerleri ortalaması da P grubuna göre yüksekti.

Tablo 10. Deney sonu BUN, kreatinin, AST, ALT, total-direkt bilirübin düzeyleri.

Gruplar ↓	BUN (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	T. bilirübin (mg/dL)	D. bilirübin (mg/dL)
K (n: 10)	15.98 ± 1.90	0.49 ± 0.36	173.00 ± 17.63	70.80 ± 10.58	0.10 ± 0.05	0.03 ± 0.01
L (n: 10)	17.12 ± 2.79	0.49 ± 0.03	166.10 ± 39.45	104.00 ± 22.75	0.10 ± 0.03	0.03 ± 0.01
P (n: 10)	19.62 ± 2.52	0.47 ± 0.04	181.20 ± 31.84	75.80 ± 17.64	0.096 ± 0.09	0.03 ± 0.01
LP (n: 10)	18.32 ± 2.07	0.47 ± 0.03	172.00 ± 33.94	83.80 ± 11.56	0.13 ± 0.03	0.03 ± 0.01
Grupların Karşılaştırılması ↓	<i>p</i> *					
K – L	0.436	0.579	0.481	0.0001	0.796	0.912
K – P	0.009	0.436	0.529	0.436	0.529	0.912
K – LP	0.009	0.436	0.739	0.019	0.143	0.315
L – P	0.190	0.141	0.315	0.004	0.315	0.971
L – LP	0.165	0.167	0.579	0.011	0.075	0.218
P – LP	0.971	0.971	0.631	0.190	0.089	0.247

*Mann-Whitney U testi

4.3. Eritrositlerdeki Biyokimyasal Değişiklikler

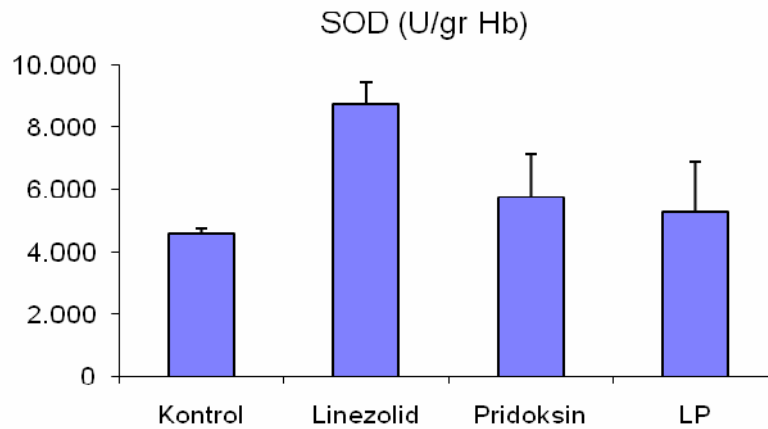
Tüm gruplarda eritrositlerin antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA seviyeleri çalışıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Eritrositlerde antioksidan enzim aktivitesi ve MDA düzeyleri.

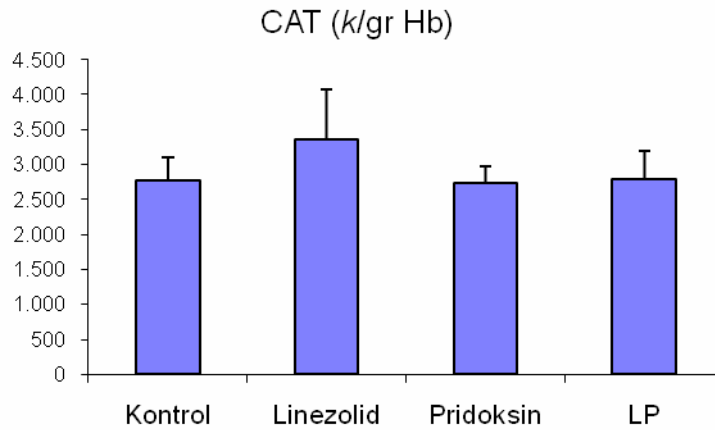
Gruplar	SOD (U/gr Hb)	CAT (k/gr Hb)	GSH-Px (U/gr Hb)	MDA (nmol/gr Hb)
K (n: 10)	4609.78 ± 153,79	2778.17 ± 322.19	1404.24 ± 266.01	70.80 ± 6.61
L (n: 10)	8757.18 ± 694.42	3367.88 ± 706.33	3122.07 ± 523,30	89.99 ± 8.84
P (n: 10)	5761.42 ± 1394.38	2729.00 ± 238.04	1486.09 ± 535,04	73.11 ± 5.98
LP (n: 10)	5304.80 ± 1584.70	2798.12 ± 384.38	1506.99 ± 553.72	77.12 ± 9.05
Grupların Karşılaştırılması ↓	p*			
K – L	0.0001	0.006	0.0001	0.0001
K – P	0.027	0.808	0.708	0.509
K – LP	0.171	0.921	0.638	0.076
L – P	0.0001	0.003	0.0001	0.0001
L – LP	0.0001	0.007	0.0001	0.001
P – LP	0.733	0.924	0.255	0.255

* LSD

4.3.1. Eritrositlerde Süperoksit Dismutaz Aktivitesi: Tüm gruplarda eritrosit SOD aktivitesi ölçüldü (Grafik 1). Linezolid grubunun SOD aktivitesi tüm gruplardan daha yüksek bulunurken ($p < 0.0001$), piridoksin grubunda SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p = 0.027$). Kontrol grubu ile P ve LP grupları arasında ise fark yoktu (Tablo 11).

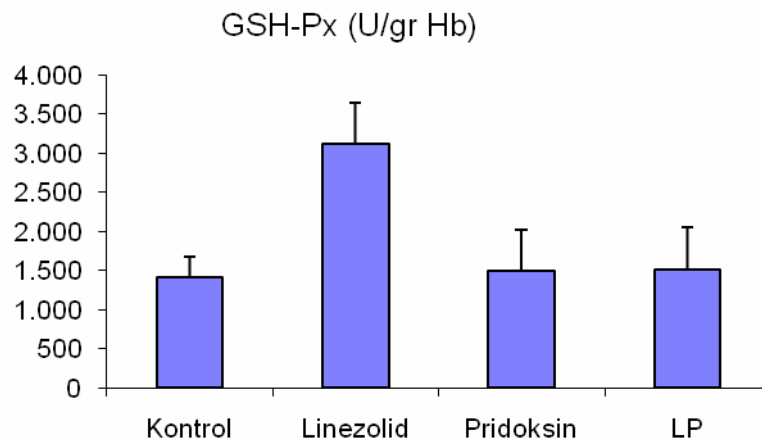
**Grafik 1.** Gruplarda eritrosit SOD enzim aktivitesi.

4.3.2. Eritrositlerde Katalaz Aktivitesi: Bütün gruplarda eritrosit CAT aktiviteleri ölçüldü (Grafik 2). Buna göre, L grubunun eritrosit CAT seviyesi kontrol, P ve LP gruplarıyla karşılaştırıldığında önemli düzeyde artmış olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.003$, $p=0.007$). Diğer grupların eritrosit CAT seviyeleri de karşılaştırıldı ve farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).



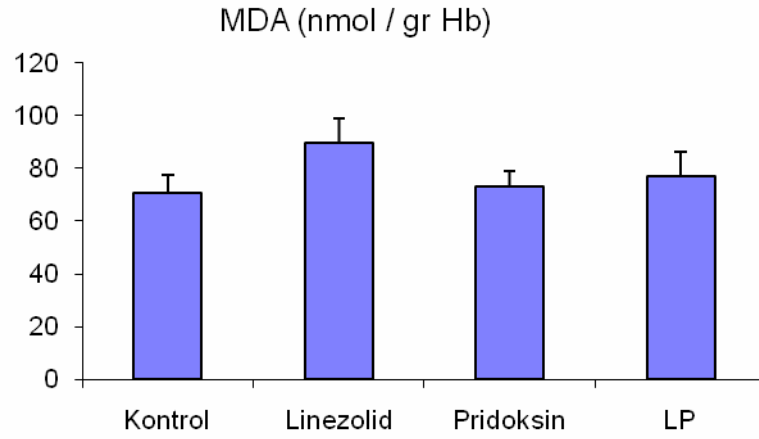
Grafik 2. Gruplarda eritrosit CAT enzim aktiviteleri.

4.3.3. Eritrositlerde Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi: Her grubun eritrosit GSH-Px aktiviteleri de ölçüldü ve L grubunda diğer gruplara göre önemli bir artış olduğu gözlemlendi ($p<0.0001$) (Tablo 11). Diğer grupların GSH-Px seviyeleri karşılaştırıldığında ise, sonuçların birbirine yakın olduğu görüldü (Grafik 3).



Grafik 3. Gruplarda eritrosit GSH-Px enzim aktiviteleri

4.3.4. Eritrositlerde Malondialdehit Düzeyi: Tüm gruplarda eritrosit MDA aktiviteleri de ölçüldü (Tablo 11). Buna göre, Linezolid grubunun MDA aktivitesi diğer üç gruba göre artmış olarak bulundu ($p<0.0001$). Linezolid ve piridoksinin birlikte uygulandığı LP grubunun MDA seviyesi, L grubuna göre düşük olarak gözlemlendi ($p<0.0001$) (Grafik 4).



Grafik 4. Grupların eritrosit MDA düzeyleri.

5. TARTIŞMA

Günümüzde çocukluk çağı enfeksiyonlarına bakıldığında, dirençli gram pozitif bakterilere bağlı oluşan enfeksiyonlardaki artışın önemli bir sorun teşkil ettiği görülmektedir. Bu tür bakterilerin oluşturdukları enfeksiyonlarda glikopeptidler, günümüze dek son seçenek antibiyotikler olarak algılanmış ve gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının sıklığındaki artışla beraber ampirik tedavideki kullanım sıklığı da artmıştır. Örneğin son 15 yılda vankomisin kullanımının yaklaşık 161 kat arttığı ortaya çıkmıştır. Yaygın glikopeptid kullanımının sonucunda, enterokoklarda glikopeptid direnci görülmekle birlikte, daha da önemli olarak 2002 yılında *S. aureus*'larda yüksek oranda vankomisin ve teikoplanin direnci tanımlanmıştır. Glikopeptid direncinin ortaya çıkması, özellikle MRSA'larda direncin artabileceği endişesi, gram pozitif bakterilere etkili yeni antibiyotik arayışlarını gündeme getirmiştir (22). Bu gereksinimleri karşılamaya yönelik geliştirilen antibiyotiklerden biri de "linezolid"dir. Ancak düşük kemik iliği rezervine sahip hastalarda ortaya çıkabilen hematolojik yan etkiler nedeniyle, linezolidin uzun süreli kullanımı kısıtlanmaktadır (43). Ayrıca dört haftadan uzun süreli kullanımlarda ilacın güvenlik sınırı da azalmaktadır (118). Bizim çalışmamızda linezolidin dozu ve verilmiş süresi belirlenirken literatürdeki bir çalışma dikkate alınmış ve uygulama buna göre yapılmıştır (119).

Ortalama yaşları 12.2 olup linezolid kullanan 215 çocukta yapılan bir çalışmada, olguların % 1.4'ünde anemi, % 1.9'unda ise trombositopeni geliştiği tespit edilmiştir (120). Dokuzyüzelli çocuk hastada yapılan başka bir çalışmada linezolidin en sık yan etki olarak ishal, kusma, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği ve döküntü yaptığı bildirilmiştir (79). Diğer yandan ilaca bağlı en önemli hematolojik yan etkiler anemi ve trombositopeni olup, nedenleri de halen net olarak açıklanabilmiş değildir (121-124).

Waldrep ve ark. MRSA bakteriyemisi nedeniyle tedavi edilen erişkin bir hastada, linezolid tedavisinin 17. gününde hematokrit düzeyinde % 37.4'den % 24.8'e, trombosit sayısında $234 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'den $149 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'e düşüş olduğunu, ilacın kesilmesinden sonra her iki parametrenin de normale döndüğünü bildirmişlerdir (125). Kaplan ve ark. ortalama olarak 12 gün (6-41 gün) süreyle linezolid uygulanan

79 çocukta % 6.4 oranında nötropeni saptamışlardır (72). Birmingham ve ark. tarafından 796 hastanın dahil edildiği bir çalışmada trombositopeni % 7.4, anemi % 4.2 oranında saptanmıştır (43). Linezolidi iki haftadan uzun süre kullanan 2046 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anemi, trombositopeni ve lökopeni oranı sırasıyla % 9, % 4.1 ve % 4.7 olarak tespit edilmiştir (126). Moschovi ve ark. kemoterapi döneminde enfeksiyon nedeniyle linezolid verilen 17 kanserli çocukta ilacın etkinliğini % 100 olarak gözlemlemiş, yan etki olarak ta 2 hastada anemi, 4 hastada trombositopeni tespit etmişlerdir (127). Yine linezolid kullanan erişkin 544 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ilaç yan etkisi olarak % 18.2 olguda anemi, % 5.2 olguda da trombositopeni bulunmuştur (128). Bazı çalışmalarda ise, böbrek yetmezliği olan vakalarda hematolojik yan etkilere daha sık rastlanmış, bu durumun serum linezolid konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (129,130).

Linezolide bağlı gelişen anemi ve trombositopeninin sebebi henüz tam olarak açıklanamamış değildir. Bernstein ve ark., *S. epidermidis* endokarditi olup, linezolid tedavisinin yedinci gününde trombositopeni ve anemi gelişmesi üzerine kemik iliği biyopsisi yaptıkları erişkin bir olguyu sunmuşlardır. Kemik iliğinde yüzüklü sideroblast ve vakuollü pronormoblastların görülmesiyle, kloramfenikolün yol açtığı gibi, aneminin eritropoezin baskılanmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı olguda yeterli miktarda megakaryositin görülmesi ise, trombosit azalmasının kemik iliği supresyonuna bağlı değil, immün mekanizmayla geliştiği hakkında fikir vermiştir (122). Değişik zamanlarda yayınlanmış farklı kaynaklardan derlenen verilerde, ratlarda anemi sınırı olarak hemoglobin ≤ 11 gr/dL, nötropeni için $\leq 3 \times 10^3 / \mu\text{L}$, trombositopeni için ise $\leq 200 \times 10^3 / \mu\text{L}$ değerlerinin kabul edildiği görülmektedir (112). Bizim çalışmamızda da literatürdeki örnekler dikkate alınmış olup, ratların hematolojik parametreleri buna göre değerlendirilmiştir. Linezolid uyguladığımız ratlarda, deney sonunda anemi ve trombositopeni gözlenmeyip, % 50 oranında lökopeni tespit edilmiştir. Ancak bu gruptaki ratlarda anemik düzeye inmemesine rağmen, hemoglobin değerlerinde düşme olduğu dikkati çekmiştir ($p < 0.05$). Bu sonuçtan, özellikle anemi sınırına yakın olup, enfeksiyon nedeniyle linezolid verilmesi gereken hastaların hematolojik izleminde, klinisyenin dikkatli olması gerektiği mesajı çıkarılabilir.

Literatürdeki örneklere bakıldığında, linezolidin trombositopeni yapması beklenirken, bizim çalışmamızda linezolid verilen ratların trombosit sayılarında bir azalmaya rastlanmadı. Ancak literatürdeki verilerin tamamı klinik vakalara ait olup, ratlarda yapılmış deneysel bir linezolid çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle klinikteki trombositopeninin, yapmış olduğumuz deneysel rat çalışmasındaki verilerden farklılık göstermesi normal karşılanabilir. Ayrıca literatürdeki olgularda 40 güne varan linezolid kullanımından söz edilirken, çalışmamızdaki 14 günlük uygulama süresinde trombositopeni gelişmeyebileceği de düşünülmelidir. Nitekim linezolidin kullanım süresinin uzamasına paralel olarak, hematolojik yan etkilerinin de artacağını bildiren yayınlar bulunmaktadır (124,126).

Özellikle kemik iliği rezervi düşük olan hastalarda linezolidin yan etkilerini azaltmak veya önlemek amacıyla, ilaçla birlikte piridoksin kullanıldığını bildiren çalışmalara rastlanmaktadır. Spellberg ve ark. mycobacterium absesi nedeniyle dokuz ay boyunca linezolid kullanması gereken ve bu süreçte anemi gelişmesi nedeniyle tedaviye B6 vitamini (50 mg/gün, oral) ekledikleri iki olguda aneminin düzeldiğini bildirmişlerdir (78). Plachouras ve ark. ise, osteomyelitli 24 hastaya linezolid ile beraber piridoksin (125 mg/gün, oral) uygulamışlar ve yan etkileri (anemi ve trombositopeni) engellemediğini gözlemlemişlerdir (131). Youssef ve ark. linezolid ile birlikte B6 vitamini (50 mg/gün) uyguladıkları 31 kanser hastasını tam kan değerleriyle izlemişler ve yine maligniteli olan kontrol grubu ile karşılaştırarak aralarında farklılık olmadığını saptamışlardır. Ancak çalışmalarının sonunda B6 vitamini kullanımının anemi riskini azaltabileceğini vurgulamışlardır (1). Sariano ve ark. hastaların bazal karakterlerinin (yaş, enfeksiyon tipi, patojen mikroorganizma, altta yatan hastalık, linezolid ile tedavi süresi, başlangıç hemoglobin ve trombosit düzeyleri) benzerlik gösterdiği çalışmalarında; 24 hastaya linezolid, 28 hastaya da linezolid ile birlikte piridoksin (200 mg/gün) uygulamış ve gruplar arasındaki hematolojik parametrelerde farklılık olmadığını göstermişlerdir (3). Bizim çalışmamızda ise, linezolid verilen ratlarda görülen hemoglobin düzeyindeki düşmenin ($p<0.05$) LP grubunda gözlenmemesi, piridoksinin koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.

Literatüre bakıldığında B6 vitamininin lökosit sayısında azalma yaptığına dair herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Nitekim çalışmamızda piridoksin grubunun

lökosit sayılarında azalma meydana gelmesi de, beklenmedik bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bildirilen bir raporda, piridoksin kullanan 1-6 aylık 149 çocuk olgunun 12'sinde (% 8.05) nötropeni saptandığı bildirilmiştir (132). Pridoksinin yan etkisi olarak rapor edilen bu durum, bizim gözlemimizle benzerlik göstermektedir.

Linezolidin hepatotoksik etkilerinin de bulunduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. De Bus ve ark. kalça protezi nedeniyle linezolid kullanan ve tedavinin 50. gününde ciddi karaciğer yetmezliği ve laktik asidoz gelişen bir vakayı sunmuşlardır (133). Bazı deneysel çalışmalarda linezolidin doza bağımlı olarak hepatik transaminazları (ALT, AST) yükselttiği, bu yükselmenin geri dönüşlü olduğu bildirilmiştir (126). İki bin kırkaltı erişkin hastaya linezolid, 2001 hastaya da farklı antibiyotiklerin (seftriakson, sefpodoksim, vankomisin, klaritromisin, oksasilin) uygulandığı bir çalışmada, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme linezolid grubunda % 1, karşılaştırma grubunda % 0.3 oranında tespit edilmiştir. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmayıp, bu yükselme ilacın kesilmesinden sonra yüksek oranda düzelmiştir. Aynı çalışmada normal üst değere göre, ALT'nin linezolid grubunda % 7.4, karşılaştırma grubunda % 7.2, AST'nin ise linezolid grubunda % 4.1, karşılaştırma grubunda % 5.3 oranında arttığı tespit edilmiş ve aradaki farklar anlamlı bulunmamıştır (134). Yetmişsekiz çocuğun, ortalama olarak 12 gün (6-41 gün) linezolid kullandığı bir çalışmada, % 6.4 oranında ilaca bağlı ALT yüksekliği saptanmıştır (72). Saiman ve ark.'ın bir çalışmasında, linezolid verilen 210 hasta ile vankomisin verilen 97 hastanın karşılaştırılmasında ALT düzeyinde sırasıyla % 10.1 ve % 12.5 oranında artış tespit edilmiştir (79). Bizim çalışmamızda linezolid grubunun ALT değerlerinde literatür ile uyumlu olarak yükselme gözlenirken, AST düzeyinde farklılık tespit edilmedi. Linezolid grubu ve LP grubunun ALT değerleri, kontrol ve piridoksin gruplarına göre de yükselmişti. Diğer grupların ALT ve AST düzeyinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Linezolidin BUN, kreatinin ve bilirubin düzeylerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı az olmakla beraber, kreatinin ve total bilirubin yüksekliği bildirilen yayınlara da rastlanmıştır (135,136). Bizim çalışmamızdaki rat gruplarında ise BUN, kreatinin, direkt ve total bilirubin düzeylerinde farklılık saptanmadı.

Serbest radikal reaksiyonları tüm canlı organizmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Son yörüngesinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan ve kimyasal olarak aktif moleküller olan serbest radikaller, metabolizma aktiviteleri sonrası sürekli olarak üretilerek pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynamaktadır (94). Fazla miktarda oluşmaları ya da yeteri kadar ortamdan temizlenememeleri durumunda ise, dokularda oksidatif hasara yol açabilir (137). Hasar oluşabilen bu dokulardan biri de eritrositlerdir.

Hücrelerde doku hasarının oluşması ve serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasıyla lipid peroksidasyonu artar. Hasar gelişen dokuda MDA miktarında artış, antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, GSH-Px, CAT) ise azalma oluşur. Biyokimyasal olarak tespit edilebilen bu değişiklikler, doku hasarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (138). Kannan ve ark., piridoksinin oksidatif stres sonucu gelişen pek çok patofizyolojik olayda antioksidan olarak koruyucu etkisini göstermiştir (139). Choi ve ark. deneysel oksidatif hasara karşı piridoksin kullanmış ve MDA'nın artmadığını göstererek piridoksinin antioksidan etkisini vurgulamışlardır (140). Taysi ve ark. ise piridoksinin korucuyu etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada, oluşturulan oksidatif stres sonrasında, piridoksin grubunda CAT, SOD ve GSH-Px aktivitelerini yüksek bulmuşlardır (141). Biz de çalışmamızda, linezolide bağlı gelişen oksidatif hasarın önlenmesinde piridoksinin rolünü biyokimyasal olarak değerlendirdik. Bu amaçla oksidatif hasarın önemli göstergelerinden olan SOD, GSH-Px ve CAT aktiviteleri ölçüldü. Lipit peroksidasyonu ise, hücre membranının radikaller sonucu hasarlanmasıyla ortaya çıkan MDA ölçümü ile değerlendirildi. Önceki çalışmalarda genel olarak oksidatif hasar oluşumu sonrasında antioksidan enzimlerin (GSH-Px, CAT, SOD) azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise linezolid uygulamasından sonra, MDA ile birlikte antioksidan enzim seviyelerinde yükselme gözlemlendi. Bu durum, linezolidle açığa çıkan serbest radikalleri temizlemek üzere, antioksidan sistemin devreye girerek aktivite gösterdiğini düşündürdü. Eritrositlerde membran hasarı oluşmasına rağmen, hemoglobin düzeyinde yeterli düşme olmaması ise, henüz hemolizin başlamamasına bağlandı. Diğer yandan, P ve LP gruplarında hem antioksidan enzimlerde, hem de MDA düzeyinde yükselme olmadığı gözlemlendi. Piridoksinle sağlanan bu olumlu değişiklikler, linezolide bağlı oluşan serbest radikal üretiminin

azalmasına ve/veya oluşan serbest radikallerin piridoksin yardımıyla temizlemesine bağlandı.

Son yıllarda morbidite ve mortalitesi yüksek olan gram pozitif bakteri enfeksiyonları artış gösterirken, yeni antibiyotik arayışları da devam etmektedir. Bu grup bakterilerin glikopeptitlere, özellikle de vankomisine direnç kazanmasıyla birlikte, dikkatler yeni kuşak antibiyotiklerden oksazolidinon grubunun bir üyesi olan linezolidde çevrilmiş bulunmaktadır. Ancak, çoğu erişkin olmak üzere, az sayıdaki çocuk hastalarda, ilaca bağlı hematolojik yan etkiler bildirilmekte ve bu durum klinik uygulamalar için çekince oluşturmaktadır. Bu nedenle önümüzdeki dönemde ilacın yan etkilerine karşı koruyucu ajan arayışlarının gündeme gelmesi olasıdır. Çalışmamızda linezolidin oluşturduğu yan etkileri önlemek için piridoksin kullanılmış ve linezolidin eritrositlerde yaptığı oksidatif hasarlanmayı önlediği gösterilmiştir. Ayrıca, linezolidin yan etkilerinin incelendiği ilk deneysel çalışma olan bu çalışmanın, gelecekteki araştırmalar için de kaynak teşkil edeceğini düşünüyoruz.

ÖZET

Linezolid ile Oluşturulan Oksidatif Stres ve Hematolojik Yan Etkilere Karşı Pridoksinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Bu çalışmada linezolid ile oluşturulan oksidatif stres ve yan etkilere karşı piridoksinin koruyucu etkisi araştırıldı. Bu amaçla 40 erkek Spraque-Dawley cinsi rat alınarak dört grup oluşturuldu. Kontrol grubuna (K, *n:10*) 1 mL serum fizyolojik, linezolid grubuna (L, *n:10*) 125 mg/kg/gün linezolid, piridoksin grubuna (P, *n:10*) 100 mg/kg/gün piridoksin, linezolid+piridoksin grubuna (LP, *n:10*) ise 125 mg/kg/gün linezolid ve 100 mg/kg/gün piridoksin, 14 gün boyunca gavaj yoluyla uygulandı.

İlaç uygulama öncesinde ve sonrasında kan örnekleri alınarak tam kan sayımı, BUN, kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), total ve direkt bilirübin değerlerine bakıldı. Eritrositlerde glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) düzeyi ölçüldü.

Deney sonunda; linezolidin lökosit sayısında azalmaya, serum ALT düzeyinde yükselmeye yol açtığı, SOD, GSH-Px, CAT enzim aktivitelerini ve MDA düzeyini yükselttiği gözlemlendi ($p<0.05$). Pridoksinin ise, linezolidin yol açtığı lökopeni ve ALT yükselmesine karşı koruyucu etkisi olmadığı, ancak antioksidan enzim aktivitesini ve MDA düzeyini düşürerek, eritrositlerde gelişen oksidatif hasarı önlediği tespit edildi ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Linezolid, oksidatif stres, piridoksin, rat, yan etki.

SUMMARY

Protective Effects of Pyridoxine Against Oxidative Stress and Hematologic Side Effect of Linezolid

In this study we was evaluated the protective effects of pyridoxine againts linezolid-induced hematological side effects and oxidative stress in rats. For this purpose, 40 male Spraque Dawley rats were used and divided into four groups. The control group (K, *n:10*) was administered 1 mL of saline solution, the linezolid group (L, *n:10*) was administered 125 mg/kg/day of linezolid, the pyridoxine group (P, *n:10*) was administered 100 mg/kg/day of pyridoxine, and the linezolid+pyridoxine group (LP, *n:10*) was administered 125 mg/kg/day of linezolid and 100 mg/kg/day pyridoxine for 14 days by gavage.

Before and after the drug administration period, blood samples were collected to measure complete blood count, BUN, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total and direct bilirubin values. Glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) activities, and malondialdehyde (MDA) levels were measured in the erythrocytes.

At the end of the study, leukocyte count was decreased, levels of MDA and ALT levels and activities of SOD, GSH-Px, CAT were increased significantly in the linezolid group compared to the control and LP groups ($p<0.05$). It was also found that pyridoxine had no protective effects on linezolid-induced leukopenia and increased ALT level. These results suggest that pyridoxine can protect the oxidative stress that occurs in the erythrocytes reducing by antioxidant enzyme activity and MDA levels caused by linezolid ($p<0.05$).

Keywords: Linezolid, oxidative stress, pyridoxine, rat, side effect.

KAYNAKLAR

1. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:421-4.
2. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs*. 2000;59:7-16.
3. Soriano A, Ortega M, Garcia S, Penarroja G, Bove A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob Agenst Chemother* 2007;51:2559-63.
4. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-Induced Hematologic Syndromes. *Adv Hematol* 2009;2009:495863.
5. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia-a new paradigm. *Transfusion* 2007;47:697-702.
6. Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:137-44.
7. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-36.
8. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996;14:394-405.
9. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: A retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine* 2004;83:265-74.
10. Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic change. *Clin Haematol*. 1980;9:587-606.
11. Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic anaemias. *Br J Haemetol* 2002;116:733-43.
12. Montpetit MC, Shammo JL, Loew J, Dunlap S, Pamboukian SV, Heroux A. Sideroblastic anemia due to linezolid in a patient with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1119-22.
13. Alnigenis MN, Nalcaci M, Pekcelen Y, Atamer T, Sargin D. Possible etiologic factors in 151 Turkish patients with aplastic anemia. *Am J Hematol* 2001;68:60-1.
14. Smalling R, Foote M, Mollineux G, Swanson SJ, Elliott S. Drug-induced and antibody-mediated pure red cell aplasia: a review of literature and current knowledge. *Biotechnol Annu Rev* 2004;10:237-50.
15. Bougie DW, Wilker PR, Aster RH. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both " drug-dependent" and " drug-specific" antibodies. *Blood* 2006;108:922-7.
16. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-7.
17. Tseeng S, Arora R. Aspirin resistance: biological and clinical implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:5-12.
18. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106.

19. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.
20. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34.
21. Robles M, Andrade RJ. Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:224-33.
22. Usluer G, Ünal S. Linezolid. *Flora* 2005;10:3-15.
23. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
24. Moellering RC. Past, present, and future of antimicrobial agents. *Am J Med* 1995;99:11-8.
25. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-42.
26. Ford C, Hamel J, Stapert D, Moerman J, Hutchinson D, Barbachyn M, et al. Oxazolidinones: a new class of antimicrobials. *Infect Med* 1999;16:435-45.
27. Lyseng-Williamson KA, Goa KL. Linezolid: in infants and children with severe Gram-positive infections. *Pediatr Drugs* 2003;5:419-29.
28. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J Infect Dis* 2004;190:311-17.
29. Hong T, Li X, Wang J, Sloan C, Cicogna C. Sequential linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolates with G2576T mutation. *J Clin Microbiol* 2007;45:3277-80.
30. Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach D. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:137-9.
31. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:163-70.
32. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet* 2001;358:207-8.
33. Kelly S, Collins J, Maguire M, Gowing C, Flanagan M, Donnelly M, et al. An outbreak of colonization with linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive therapy unit. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:901-7.
34. Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, Pelaez B, Tolon MJ, Domingo S. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Jama* 2010;303:2260-4.
35. Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:113-9.

36. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *The Lancet* 2001;357:1179.
37. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Buckridge S, Felmingham D. In vitro activities of telithromycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* with macrolide resistance due to ribosomal mutations. *Antimicrob Agents and Chemother* 2004;48:3169-71.
38. Baysallar M, Kilic A, Aydogan H, Cilli F, Doganci L. Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:510-2.
39. Livermore DM, Warner M, S M, North S, Woodford N. In vitro activity of the oxazolidinone RWJ-416457 against linezolid-resistant and -susceptible staphylococci and enterococci. *Antimicrob Aegenst Chemother* 2007;51:1112-14.
40. Tan TQ. Update on the use of linezolid: a pediatric perspective. *Pediatr Infect Dis* 2004;23:955-6.
41. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Aegenst Chemother* 2001;45:764-7.
42. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1843-6.
43. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug resistant, gram positive infections: experience from a compassionate use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68.
44. Grossi PA. Early appropriate therapy of Gram-positive bloodstream infections: the conservative use of new drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:31-4.
45. Graham PL, Ampoto K, Saiman L. Linezolid treatment of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:799-800.
46. Langgartner M, Mutenthaler A, Haiden N, Pollak A, Berger A. Linezolid for treatment of catheter-related cerebrospinal fluid infections in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:397.
47. Anil M, Ozkalay N, Helvaci M, Agus N, Guler O, Dikerler A, et al. Meningitis due to *Gemella haemolysans* in a pediatric case. *J Clin Microbiol* 2007;45:2337-9.
48. Dinleyici EC, Yazar C, Dinleyici M, Yakut A. Successful treatment with linezolid of meningitis complicated with subdural empyema in a 6-month-old boy. *J Trop Pediatr* 2007;53:431.
49. Viganò SM, Edefonti A, Ferrareso M, Ranzi M, Grossi P, Righini A, et al. Successful medical treatment of multiple brain abscesses due to *Nocardia farcinica* in a paediatric renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1186-8.
50. Gallagher RM, Pizer B, Ellison J, Riordan FAI. Glycopeptide insensitive *Staphylococcus aureus* subdural empyema treated with linezolid and rifampicin. *J Infect* 2008;57:410-3.
51. Lefebvre L, Metellus P, Dufour H, Bruder N. Linezolid for treatment of subdural empyema due to *Streptococcus*: case reports. *Surg Neurol* 2009;71:89-91.

52. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:313-8.
53. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:747-50.
54. Lowering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJ, Brown JH, Narendra G, et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:73-7.
55. Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, Lee ZL, Yang WE, Huang YC. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:985.
56. Travaglianti M, Pérez M, Sberna N, Rousseau M, Calle G, Gómez S. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* with linezolid in paediatric hospitals. *Farm Hosp* 2007;31:43-7.
57. Javaheri M, Khurana RN, O'hearn TM, Lai MM, Sadun AA. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder? *Br J Ophthalmol* 2007;91:111-5.
58. Linam WM, Wesselkamper K, Gerber MA. Peripheral neuropathy in an adolescent treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:149-51.
59. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1431-4.
60. Isaacson G, Aronoff SC. Linezolid for tympanostomy tube otorrhea caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multiple drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:647-51.
61. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59:59-74.
62. Ang JY, Lua JL, Turner DR, Asmar BI. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1101-3.
63. Chi CY, Lauderdale TL, Wang SM, Wu JM, Yang YJ, Liu CC. Health care-associated endocarditis caused by *staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *J Clin Microbiol* 2008;46:810-3.
64. Hoehn R, Groll AH, Schaefer V, Bauer K, Schloesser RL. Linezolid treatment of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* in very low birth weight premature neonates. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:256-8.
65. Klingkowski U, Huth RG, Habermehl P, Knuf M. Linezolid in two premature babies with necrotizing enterocolitis and infection with vancomycin-resistant enterococcus. *Klin Pediatr* 2004;216:21-3.
66. Verma N, Clarke RW, Bolton-Maggs PHB, van Saene HK. Gut overgrowth of vancomycin-resistant enterococci (VRE) results in linezolid-resistant mutation in a child with severe congenital neutropenia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:557-60.
67. Castagnola E, Moroni C, Gandullia P, Oddone M, Peri C, Casciaro R, et al. Catheter lock and systemic infusion of linezolid for treatment of persistent Broviac catheter-related staphylococcal bacteremia. *Antimicrob Agent Chemother* 2006;50:1120-1.
68. Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:49-55.

69. Jaksic B, Martinelli G, Perez Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack K. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42:597-607.
70. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:153-7.
71. Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:485-91.
72. Kaplan SL, Patterson L, Edwarda KM, Azimiil PH, Bradley JS, Blumer JL, et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:488-94.
73. Wible K, Tregnaghi M, Bruss J, Fleishaker D, Naberhuis-Stehouwer S, Hilty M. Linezolid versus cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:315-23.
74. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther* 2006;28:1155-63.
75. Soriano A, Miro O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med* 2005;353:2305-6.
76. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:1189-97.
77. Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, Adler S, Morfin MR, Martin A, et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:172-7.
78. Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:832-5.
79. Saiman L, Goldfareb J, Kaplan SA, Wible K, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, et al. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis* 2003;22:193-200.
80. Chiappini E, Conti C, Galli L, de Martino M. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther.* 2010;32:66-88.
81. Abdel-Raheem IT, EL-Sherbiny GA, Taye A. Green tea ameliorates renal oxidative damage induced by gentamicin in rats. *Pak J Pharm Sci.* 2010;23:21-8.
82. Sahin M, Cam H, Olgar S, Tunc SE, Arslan C, Uz E, et al. Protective role of erdoesteine on vancomycin-induced oxidative stress in rat liver. *Mol Cell Biochem* 2006;291:155-60.
83. Kim HJ, Lee JH, Kim SJ, Oh GS, Moon HD, Kwon KB, et al. Roles of NADPH oxidases in cisplatin-induced reactive oxygen species generation and ototoxicity. *J Neurosci* 2010;30:3933-46.
84. Gordi T, Tan LH, Hong C, Hopkins NJ, Francom SF, Slatter JG, et al. The pharmacokinetics of linezolid are not affected by concomitant intake of the antioxidant vitamins C and E. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1161-7.
85. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, González-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences: an overview. *Nutr Hosp* 2007;22:7-24.

86. Huq MD, Tsai NP, Lin YP, Higgins LA, Wei LN. Vitamin B6 conjugation to nuclear corepressor RIP140 and its role in gene regulation. *Nat Chem Biol* 2007;3:161-5.
87. Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res* 2001;475:7-20.
88. Matxain JM, Ristilä M, Strid A, Eriksson LA. Theoretical study of the antioxidant properties of pyridoxine. *J Phys Chem A* 2006;110:13068-72.
89. Wu Y, Liu Y, Han Y, Cui B, Mi Q, Huang Y. Pyridoxine increases nitric oxide biosynthesis in human platelets. *Int J Vitam Nutr Res* 2009;79:95-103.
90. Harris JW. X-linked, pyridoxine-responsive sideroblastic anemia. *N Engl J Med* 1994;330:709-11.
91. Dawson MA, Davis A, Elliott P, Cole-Sinclair M. Linezolid-induced dyserythropoiesis: chloramphenicol toxicity revisited. *Intern Med J* 2005;35:626-8.
92. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.
93. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357:593-615.
94. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengesi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998;11:336-41.
95. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: Basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:990-7.
96. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya:Mimoza Yayınları. 1995;1.Baskı 3-95.
97. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg* 2004;15:91-6.
98. Young SG, Parthasarathy S. Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994;160:153-64.
99. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. *Mayo Clin Proc* 1988;63:381-9.
100. Placer ZA, Cushmann LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem* 1996;16:359-64.
101. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açıkgoz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004;202:227-35.
102. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania. 1999.
103. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland. 1996.
104. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Geliş* 1998:342-6.
105. Marklund SL. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. *Methods Enzymol* 1990;186:260-5.
106. Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: correlation with age and possible predictor of longevity. *Blood* 1990;76:835-41.

107. Uz E. Deneysel Karaciğer İskemi-Reperfüzyonu Oluşturulan Sıçanlarda Doku Oksidan-Antioksidanlarının Durumu: doku Hasarına E vitamini ve Kafeik Asit Fenetil Ester'in (CAPE) Etkileri. Doktora Tezi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyokimya Anabilim Dalı. 2001.
108. Fridovich I. Süperoxide dismutases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1986;58:61-97.
109. De Bleecker J, Lison D, Van Den Abeele K, Willems J, De Reuck J. Acute and subacute organophosphate poisoning in the rat. *Neurotoxicology* 1994;15:341-8.
110. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Adv Exp Med Biol* 1990;262:145-58.
111. Forslid J, Björkstén B, Hagersten K, Hed J. Erythrocyte-mediated scavenging of reactive oxygen metabolites generated by human polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis: Comparison between normal and Down's syndrome blood cells. *Inflammation* 1989;13:543-51.
112. İçli MB. Deneysel mikrocerrahi temel araştırma, doku ve organ nakli modelleri. 1. Baskı. 2005.
113. Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. New York: Churchill Livingstone. 1991:32.
114. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990;186:421-31.
115. Sun Y, Oberley LW, Yin L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1998;34:497-500.
116. Aebi H. Bergmeyer U, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York and London: Academic Press 1974:673-7.
117. Paglia DE, Valentine WE. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab & Clin Med* 1967;70:158-69.
118. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723-6.
119. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, Van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1111-7.
120. Meissner H, Townsend T, Wenman W, Kaplan S, Morfin M, Edge-Padbury B, et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:186-92.
121. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:695-8.
122. Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003;37:517-20.
123. Rao N, Ziran BH, Wagener M, Santa ER, Yu VL. Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1065-6.
124. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:798-802.

125. Waldrep T, Skiest D. Linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2002;22:109-12.
126. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:45-53.
127. Moschovi M, Trimis G, Tsotra M, Chatzi F, Karamolegou K, Santou A, et al. Efficacy and safety of linezolid in immunocompromised children with cancer. *Pediatr Int* 2010;52:694-8.
128. Minson Q, Gentry CA. Analysis of linezolid-associated hematologic toxicities in a large veterans affairs medical center. *Pharmacotherapy* 2010;30:895-903.
129. Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:345-51.
130. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Kobayashi T, Sadoh S, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. *J Infect Chemother* 2010.
131. Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, et al. No effect of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. *Clin Infect Dis* 2006;43:89-91.
132. Ehealthme.com. Real World Drug Outcomes. Pyridoxine. [database on the Internet]. 2011.
133. De Bus L, Depuydt P, Libbrecht L, Vandekerckhove L, Nollet J, Benoit D, et al. Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid. *J Med Toxicol* 2010;6:322-6.
134. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Cammarata S, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agenst Chemother* 2003;47:1824-31.
135. Raad II, Hanna HA, Hachem RY, Dvorak T, Arbuckle R, Chaiban G, et al. Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to linezolid: a comparison with quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agenst Chemother* 2004;48:3583-5.
136. Cholongitas E, Georgousaki C, Spyrou S, Dasenaki M. Linezolid-induced severe hyperbilirubinemia in a patient with decompensated cirrhosis. *J Infect* 2010;60:182-3.
137. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3C):14S-22S.
138. Schmidley J. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990;21:1086-90.
139. Kannan K, Jain SK. Effect of vitamin B6 on oxygen radicals, mitochondrial membrane potential, and lipid peroxidation in H₂O₂-treated U937 monocytes. *Free Radic Biol Med* 2004;36:423-8.
140. Choi EY, Cho YO. Effect of vitamin B(6) deficiency on antioxidative status in rats with exercise-induced oxidative stress. *Nutr Res Pract* 2009;3:208-11.
141. Taysi S. Oxidant/antioxidant status in liver tissue of vitamin B6 deficient rats. *Clin Nutr* 2005;24:385-9.