

# Güncel bir makrolid antibiyotik: “Clarithromycin”e genel bakış

Dr. Emin ALTIPARMAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**G**enel olarak makrolid grubu antibiyotiklerin pek çok enfeksiyonda penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklere alternatif, değerli antibiyotikler olduğu araştırmalarla kanıtlanmıştır. Günümüzde makrolid grubunda pek çok antibiyotik geliştirilmiştir. Bunlar arasında; erythromycin, clarithromycin, troleandomycin, flurithromycin, rokitamycin, josamycin, spiramycin, miocamycin, azithromycin ve dirithromycin sayılabilir. Genel olarak makrolidler moleküllerinde makrosiklik lakton (aglikon) halkası ve buna bağlı bir ya da iki deoksiriboz radikali (glikon) içerirler. Lakton halkası biri oksijen ve diğerleri karbon olmak üzere 12, 14 veya 16 atomdan oluşur. Halka üzerinde, hidroksil, alkil, keton ve hidroksil grubu nötral ve bazik şekerlerle birleşmiştir (1, 2-4).

Biz burada esas olarak makrolidler içinde konumuz olan clarithromycin üzerinde duracağız.

Clarithromycin aside dayanıklı, oral olarak kullanılan ve uzun etkili, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Yapısal olarak erythromycin'e benzer geniş bir antimikrobiyal spektruma sahip olup, gram-pozitif ve gram-negatif pek çok organizmaya, atipik patojenlere ve bazı anaeroblara etkilidir. *In vitro* incelemelerde birçok duyarlı bakteri türüne karşı gravimetrik gücü erythromycin'in iki katı kadardır. Bu nedenle, *in vivo* et-



Dr. Emin ALTIPARMAK

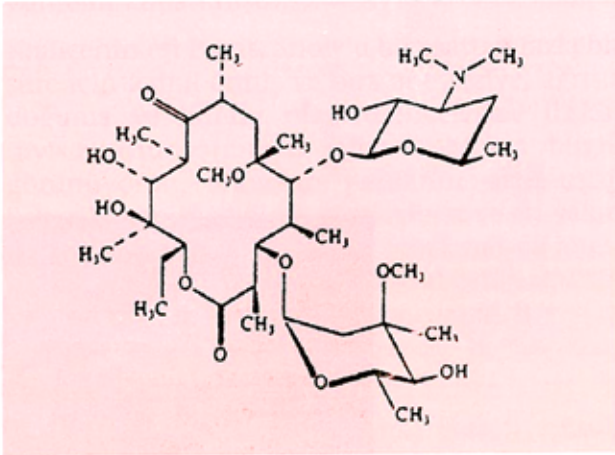
kinliği deneysel enfeksiyonlarda erythromycin'den daha yüksek bulunmuştur. Serum düzeyi aynı doz erythromycin'e göre belirgin şekilde daha yüksektir. Yan tesirleri de erythromycin'e göre daha azdır (2, 4).

Bu genel girişten sonra şimdi clarithromycin'in özelliklerine daha ayrıntılı olarak göz atalım.

**Clarithromycin gram-pozitif ve gram-negatif  
pek çok organizmaya, atipik patojenlere  
ve bazı anaeroblara etkili  
geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.**

### I. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

Clarithromycin yapısal olarak 14 atomlu bir lakton halkası ve buna bağlı iki deoksiriboz radikalinden oluşur. Erythromycin'den farklı olarak lakton halkasında o-methyl grubu içerir (Şekil 1). Bu değişiklik clarithromycin'e aside dayanıklılık, güçlü antimikrobiyal etkinlik ve gelişmiş farmakokinetik özellikler kazandırır.



**Şekil 1.** Clarythromycin'in yapısal formülü

Clarithromycin'in antimikrobiyal aktivitelerinin ana başlıkları Tablo 1'de özetlenmiştir. Şimdi bunlara sırasıyla göz atalım.

#### 1. Gram-pozitif bakteriler:

**Stafilokoklar:** Penisilin ve/veya erythromycin'e duyarlı *S.aureus* ve *S.epidermidis* suşları clarithromycin'e duyarlıdır. Bunlardan erythromycin'e dirençli olanlara clarythromycin de etkisizdir.

**Streptokoklar:** Clarithromycin A, B, C ve G grubu streptokoklara ve *S.bovis*'e karşı etkilidir. A grubu streptokoklara karşı roxythromycin'den daha fazla, *S.bovis* ve G grubu streptokoklara karşı da erythromycin ve azithromy-

cin'den daha fazla etkilidir. *S.pneumoniae* suşları clarithromycin'e duyarlıdır, ancak erythromycin'e dirençli olanlar clarithromycin'e de dirençlidir. Enterokoklar (D grubu streptokoklar) genellikle clarithromycin'e dirençlidir.

**Diğer gram-pozitif organizmalar:** Basil türlerine karşı en güçlü makrolid grubu antibiyotik clarithromycin'dir. *Listeria monocytogenes*'e karşı azithromycin ve klindamycin'den daha etkilidir. *Corynebacterium* türlerine karşı ise düşük bir etkinliğe sahiptir (5, 8).

#### 2. Gram-negatif bakteriler:

**Campylobacter türleri:** *C. coli* dirençli, *C.fetus* hassas, *C.jejuni* bazı çalışmalarda hassas, bazılarında dirençli bulunurken *H.pylori* aşırı derecede duyarlı bulunmuştur. *H.pylori*'ye karşı erythromycin, azithromycin ve roxythromycin'den belirgin şekilde daha etkili bulunmuştur.

**Haemophilus türleri:** *H.influenza*'ya karşı hem etkili hem etkisiz bulunurken, metaboliti olan 14-hydroxy clarithromycin 3 kat daha etkili bulunmuştur. *H.parainfluenza* clarithromycin ve erythromycin'e dirençlidir. Metabolitinin etkinliği ise henüz bilinmemektedir.

**Neisseria gonorrhoeae türleri:** Clarithromycin'e duyarlı olmakla birlikte, bu duyarlılık azithromycin ve clindamycin'den daha azdır. *N.meningitidis* clarithromycin'e orta derecede duyarlıdır.

**Tablo 1.** Clarithromycin'in genel olarak antimikrobiyal aktivitesi

1. Gram-pozitif bakteriler
2. Gram-negatif bakteriler
3. Anaerobik bakteriler
4. Chlamydia ve Mycoplasma türleri
5. Mycobacterium türleri
6. Toxoplasma türleri

**C**larithromycin aside dirençli olup, doku ve organlara yüksek düzeyde nüfuz yeteneğine sahiptir; intrasellüler penetrasyonu da iyi olduğundan hücre içi çoğalan chlamydia, legionella ve toxoplasma türlerine karşı etkindir.

**Diğer gram-negatif organizmalar:** *Bordatella pertussis* ve *parapertussis* ile *Borrelia burgdorferi*'ye karşı güçlü olarak etkilidir. *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Legionella pneumophila*'ya karşı çok etkili olup, *L.pneumophila*'ya karşı en etkili makroliddir. *Pasteurella multocida* da hassastır. *Shigella*, *salmonella* ve vibriolara karşı ise etkisizdir (8, 10).

**3. Anaerobik bakteriler:** *Bacteriodes* suşları genellikle dirençlidir. *Clostridium* türlerine orta derecede etkilidir. *Propionibacterium acnes* clarithromycin'e hassastır. *Eubacterium* suşları en fazla clarithromycin'e olmak üzere tüm makrolidlere duyarlıdır. *Peptococcus* ve *peptostreptococcus*'lere karşı orta derecede etkilidir (11).

**4. Chlamydia ve Mycoplasma türleri:** *Chlamydia trachomatis* ve *C.pneumoniae*'ye karşı en etkili makroliddir. *Mycoplasma pneumoniae* ve *Ureaplasma urealyticum* genel olarak clarithromycin'e hassastır (12).

**5. Mycobacterium türleri:** *M.chelonae*, *M.abscessus*'a güçlü, *M.fortitum* ve *M.avium*'a karşı diğer makrolidlerden daha güçlü olmak üzere orta derecede etkilidir. *M.marinum* ve *M.kansaii*'ye de etkilidir. *M.lepra*'yı diğer lepra ilaçlarına benzer şekilde inhibe eder. *M. tüberkülozis*'e ise etkisizdir.

**6. Toxoplasma türleri:** *T. gondii*'ye karşı parazitostatik etkisi mevcuttur (13-15).

## II. ETKİ MEKANİZMASI

Clarithromycin ve 14-hydroxy metaboliti etkisini bakteri ribozomunun 50S subünitine reversibl olarak bağlanıp aminoacyl transfer-RNA'nın translokasyonunu ve dolayısıyla bakterinin protein sentezini inhibe ederek gösterir. Clarithromycin'in doku ve organlara nüfuzu iyi olup kandan daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Intrasellüler penetrasyonu da iyi olduğundan hücre içinde çoğalan chlamydia, legionella ve toxoplasma türlerine karşı etkindir. Lökositler içine de girerek fagositozu artırır. *M.avium* kompleksine karşı hücre duvarında

morfolojik değişikliklere yol açarak etkili olur (4).

## III. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olmakla birlikte ilk geçiş metabolizması nedeni ile sistemik etkinliği ilk dozun % 55'ine düşer. Maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) sağlıklı gönüllülerde 250 mg'lık tek doz uygulandığında 0.62-0.84 mg/L'dir. Clarithromycin hızlı bir biyotransformasyondan sonra, bir kısmı aktif metaboliti olan 14-hydroxy (R) metabolitine dönüşür. Midede gıda bulunuşu clarithromycin'in farmakokinetiğini değiştirmez. Günde 2 kez 250 mg uygulandığında 5 doz sonra sabit durum elde edilir, ki  $C_{max}$  clarithromycin için 1 mg/L'ye, metaboliti için de 0.6 mg/L'ye ulaşır.

Clarithromycin ilk olarak oksidatif N-demetilasyon ve hidrosilasyona uğrar. Ana metaboliti olan 14-hydroxy derivativesi ve ana ilaç ile birlikte esas olarak üriner sistemle vücuttan atılır. İlacın eliminasyon yarı ömrü 2.6-4.4 saat arasında değişir. Yaşlılarda, ciddi renal yetmezliği olanlarda, ilacın klirensi değişir. Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliklerinde clarithromycin'in farmakokinetiği etkilenmemekle beraber, ciddi karaciğer yetmezliklerinde metabolitinin oluşumu azalır (15-19).

**A**

IDS'li hastalarda görülen *Mycobacterium avium complex*'e (MIC) karşı en etkin ilaçlardan birisi clarithromycin'dir.

## Clarithromycin ile yapılan üçlü tedavilerde *Helicobacter pylori*'ye karşı % 100 eradikasyon bildirilmiştir.

### IV. TERAPÖTİK ETKİNLİK

Clarithromycin, günlük 2 kez 250 mg veya 500 mg'lık dozları ile pek çok enfeksiyonda etkilidir. Clarithromycin alt ve üst solunum yolları enfeksiyonları, ürogenital sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, oromaksillofasial enfeksiyonlar, oftalmik enfeksiyonlar, mycoplasma ve toxoplasma enfeksiyonları, *H.pylori* ve lepra enfeksiyonlarında kullanım alanı bulmuştur. Şimdi bu kullanım alanlarına göz atalım (Tablo 2).

**1. Alt solunum yolları enfeksiyonları:** Yayınlanmış iki multicentre çalışmada clarithromycin'in alt solunum yollarındaki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda clarithromycin 250 veya 500 mg'lık dozlarda en az 5 gün olarak uygulanmıştır. Sonuçlar şu şekildedir: akut bronşitte % 97-99, kronik bronşitin akut ekzaserbasyonlarında % 94 oranında etkili bulunmuştur. Spesifiye edilmemiş 374 alt solunum yolu ve göğüs enfeksiyonlu hastanın 351'inde (% 94) başarı sağlanmıştır. Bulaşıcı pnömonilerde ise başarı oranı % 99'dur. Bir başka çalışmada *H. influenzae*, *S.aureus*, ve *S.pneumoniae*'ye karşı % 100 eradikasyon sağladığı bildirilmiştir. *L.pneumophila* pnömonisine karşı % 98 başarılı bulunmuştur. Japonya'da yapılan çalışmaların meta-analizinde akut bronşitte % 81, akut pnömoni-

lerde % 81, kronik bronşitte % 86, bronşektazide ise % 58 oranında etkin olduğu ortaya konulmuştur. Yine, Japon çalışmalarında *H. influenza*'ya karşı % 70, *S.aureus*'a karşı % 88, *S.pneumoniae*'ye karşı % 94'lük eradikasyon oranları bildirilmiştir.

Clarithromycin'in diğer makrolidler, penisilin ve sefalosporinlerle batı ülkelerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında pnömoni, akut bronşit, kronik bronşitin akut alevlenmelerinde clarithromycin'le klinik kür % 47-96, klinik başarı % 76-100, bakteriyolojik eradikasyon % 57-100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda clarithromycin'in en az erythromycin, josamycin, roxithromycin, ampicillin, cefaclor, cefuroxime ve cefixime kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Japonya'da ise pnömoni, bronşit ve bronşektazilerde cefaclor'a yakın (% 77'ye karşı % 67), miocamycin acetate'den fazla (% 90'a karşı % 74) etkin bulunmuştur (4, 13, 17, 20-23).

**2. Üst solunum yolları enfeksiyonları:** Batı ülkelerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda hafif ve orta şiddetteki çeşitli üst solunum yolları enfeksiyonlarında 250-500 mg/gün günde iki kezlik dozlarla beş günden az olmamak kaydıyla uygulandığında klinik başarı (kür veya dü-

**C**larithromycin  
akut bronşitte  
% 97-99 oranında  
etkilidir.

**Tablo 2.** Clarithromycin'in terapötik etkinliği

- Alt solunum yolları enfeksiyonları
- Üst solunum yolları enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Ürogenital sistem enfeksiyonları
- Oromaksiller ve oftalmik enfeksiyonlar
- *Mycobacterium avium* complex (MIC)
- Pediyatrik enfeksiyonlar
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu
- Lepra enfeksiyonu

zelme) akut farenjitte % 90, akut tonsillitte % 97, akut sinüzitte % 96, laringotrakeitte % 97, akut maksiller sinüzitte % 84 olarak bulunmuştur. Japonya'da yapılan çalışmalarda; 100-200 mg/gün dozlarla 3-14 gün uygulandığında akut tonsillitte % 87, paranasal sinüzitte % 70, farenjitte % 70, otitis media'da % 62 olarak bulunmuştur. Yine, Japon çalışmalarına göre *S.aureus*'ta % 75, *S.pneumoniae*'de % 89, *S.pyogenes*'te % 94'lük eradikasyon oranları bildirilmiştir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda batıda streptokoksik farenjitte % 80-96 klinik kür, % 95-100 klinik başarı, % 88-100 bakteriyel eradikasyon bildirilmiştir. Maksiller sinüzitte % 58-69 klinik kür, % 85-95 klinik başarı, % 89-92 bakteriyel eradikasyon bildirilmiştir. Clarithromycin farenjit tedavisinde erythromycin ve phenoxymethyl penicilin, akut maksiller sinüzit tedavisinde de amoxicillin'e eşdeğer etkinlikte bulunmuştur. Japon çalışmalarında akut tonsillit ve akut süperatif otitis media tedavisinde josamycin ile eşdeğer bulunmuştur. Tonsillit tedavisinde klinik başarı % 87, eradikasyon oranı % 99 olarak bildirilmiştir. Süperatif otitis media tedavisinde ise klinik etkinlik (% 63) ve eradikasyon (% 63) açısından daha başarısız bulunmuştur (3, 4, 13, 24).

**3. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:** Japonya'dan bildirilen karşılaştırmalı çalışmalarda % 74 klinik başarı ve % 86 eradikasyon oranları bildirilmiştir. Yine, Japonya'da yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada clarithromycin ile erythromycin eşdeğer bulunmuştur (sırasıyla klinik başarı % 83 ve 79, bakteriyel eradikasyon % 92 ve % 93). Batı ülkelerinde ise, erythromycin ve cefadroxil ile eşdeğer bulunmuştur (klinik başarı % 95'e karşı % 96, bakteriyel eradikasyon her ikisinde de % 92) (3, 13).

**4. Ürogenital sistem enfeksiyonları:** Etyolojik ajana göre değişmek üzere Japonya'da yapılan çalışmalarda % 48-92 klinik başarı (en fazla % 92 ile chlamydia ve ureaplasma enfeksiyonları olmak üzere) bildirilmiştir (3, 4, 13).

**5. Oromaksiller ve oftalmik enfeksiyonlar:** Japonya'daki çalışmalarda oromaksiller enfeksiyonlarda % 78, periodontitte % 74, osteitte % 89 klinik başarı elde edilmiştir. Oftalmik enfeksiyonlarda ise ortalama % 80 etkinlik bildirilmiştir (3, 13, 24).

**6. *Mycobacterium avium* complex (MIC):** MIC gelişen AIDS hastalarında 1 g/gün iki kez veri-

**L**egionella pneumophila'ya karşı en etkili makrolid clarithromycin'dir.

len clarithromycin tek başına veya clofazime, ethambutol, isoniazid ya da rifampicin ile kombine olarak altı hafta süre ile uygulandığında kan örneklerinde ajan patojene karşı tam veya kısmi eradikasyon görülmüştür. Yine, immun sistemi baskılanmış olan hastalarda görülen *M.chlona*e enfeksiyonlarında ve toxoplasma ensefalitinde clarithromycin etkili bulunmuştur (3, 4, 22).

**7. Pediatrik enfeksiyonlar:** Japonya'da yapılan çalışmalarda 10-15 mg/kg günde iki veya üç kezlik dozlarla verildiğinde impetigo, solunum yolları enfeksiyonları ve gastrointestinal kanal enfeksiyonlarında % 80-97 klinik başarı bildirilmiştir. Batıda yapılan çalışmalarda ise, 7.5 mg/kg günde 2 kez uygulandığında streptokoksik farenjitte phenoxymethyl penicillin'e, akut otitis mediada amoxicillin'e, deri enfeksiyonlarında erythromycin'e, alt solunum yolları enfeksiyonlarında yine amoxicillin'e eşdeğer bulunmuştur (3-4, 13).

**8. *Helicobacter pylori*:** *H.pylori*, gastritin en sık nedeni olup eradikasyonu ile peptik ülserlerde kür sağlanabilmektedir. Ancak organizmanın eradikasyonu oldukça güçtür. Gerek clarithromycin ve gerekse metaboliti olan 14-hidroxy clarithromycin *H.pylori*'ye karşı aktiftirler. Clarithromycin'le monoterapide % 40-54 oranlarında eradikasyon bildirilmiştir. Clarithromycin mukozada, intrasellüler olarak ve mukusta yoğunlaşabilmektedir. Tedavi öncesi veya sonrası clarithromycin'e karşı rezistans gelişebilir. Tedavi öncesi % 0-4, tedavi sonrası % 6-13 oranlarında rezistans bildirilmiştir. *H.pylori* eradikasyonu gereken durumlarda ikili ve üçlü tedavi şemaları uygulanabilir. İkili tedavilerde clarith-



## Clarithromycin'in oral kullanım kolaylığı ve aside dirençliliği en önemli avantajlarıdır.

romycin + omeprazole ile eradikasyon % 58-83 arasında iken, üçlü tedavilerde bu oran % 86-100'lere çıkmaktadır. En etkili tedavi şemalarından 1 ay omeprazole 20 mg/gün, 1 hafta clarithromycin, tinidazole 2x250 mg/gün (veya metronidazole 2x400 mg/gün) ile ülser iyileşmesi % 98, *H.pylori* eradikasyonu % 95 oranında bildirilmiştir. Omeprazole 2x20 mg/gün veya lansoprazol 2x30 mg/gün 1 ay, amoxicillin 2x1 g/gün + clarithromycin 3x250 mg/gün (veya 2x500 mg/gün) 2 hafta süre ile uygulandığında ise % 100 eradikasyon bildirilmiştir (3, 13, 25-28). Bu son şema pratik uygulama kolaylığı bakımından tüm dünyada yaygın uygulama alanı bulmuştur.

**9. Lepra:** Clarithromycin lepra tedavisinde ümit verici bir etkinliğe sahiptir. Tek başına 500 mg/gün veya 100 mg/gün minocycline ile kombine olarak 8 hafta süre ile verildiğinde anlamlı klinik düzelmeler ve bakterilerin morfolojik indeksinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Bu bulgular clarithromycin'in multibasiller lepra tedavisinde yeni kombine rejimlerin bir komponenti olacağını göstermektedir (4, 14).

### V. TOLERABİLİTE

Yan etki oranı % 19.6 olarak bildirilmiş olup en sık görülen yan etkiler; ağızda metalik tad (% 22), diare (% 3), dispepsi (% 2), abdominal ağrı (% 2) ve baş ağrısıdır (% 2). Yan etkilerin % 11'i hafif, % 7'si ise orta şiddettedir. Yan etki görülme sıklığı ile yaş, cins veya ırklar arasında farklılık görülmemiştir. Diğer nadir yan etkiler arasında hipersensitivite reaksiyonları, cilt döküntüleri, ürtiker, çok nadiren de kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, mani, visüel hallüsinasyonlar, trombositopenik purpura ve lökoklastik vaskülit sayılabilir. Yan etki sıklığı beta-laktam antibiyotiklerle görülenlere yakındır. Diğer makrolidlerle ve özellikle de erythromycin'le kıyaslandığında ise gastrointestinal yan etkiler clarithromycin'de daha azdır. Yan etki nedeniyle ilacın kesilme sıklığı diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibidir (% 2.7'ye karşılık % 3.5). Diğer makrolidlerin ortalamasına göre

ise anlamlı olarak daha azdır (% 2.7'ye karşılık % 5.9). Clarithromycin ile tedavide transaminaz yükseklikleri bildirilmekle beraber sıklığı diğer makrolidlerle görülenden iki kez daha azdır.

### VI. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Clarithromycin sitokrom-P450 mikst fonksiyon oksidasyon sistemleri üzerinden (özellikle CYP3A'nın inhibisyonu) metabolize olur. Bu enzim sistemini kullanan teophylline, cycloporine, tacrilisimus ve carbamazepine'in plazma konsantrasyonları clarithromycin'le birlikte kullanıldığında dört kat artar. Birlikte kullanıldığında doz ayarlamaları iyi yapılmalıdır.

Yine P450 enzim sistemi ile etkileşme sonucu rifabutun ve rifampicin ile birlikte verildiğinde rifabutine bağlı yan etki insidansı artar.

Clarithromycin'le birlikte verildiğinde plazma digoksin düzeyleri artabilir. Bu durumda plazma digoksin düzeyleri takip edilmelidir. Diğer etkileştiği ilaçlar arasında; ritonavir, zidovudine, fluoxetine, nitrazepam, ergotamine, methylprednisolone, loratidine, terfenadine ve oral antikoagulanlar sayılabilir (3, 4, 23).

### VII. DOZAJ VE UYGULAMA

Clarithromycin'in tavsiye edilen dozu değişik enfeksiyonlarda (MIC hariç) 7-14 gün süreyle günde iki kez 250-500 mg'dır. Akut maksiller sinüzit, haemophilus türlerine bağlı pnömoni ve bronşitlerde daha yüksek dozlar tavsiye edilir. MIC'de tavsiye edilen doz 1-2 g/gün'dür. Pediyatrik uygulamalarda tavsiye edilen doz ise günde iki kez 7.5 mg/kg (maksimum 250 mg/gün) olarak 5-10 gündür. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda dozaj azaltılmalı veya doz aralıkları uzatılmalıdır. Yaşlılarda iyi tolere edilir, ancak kreatinin klirensi yaşla orantılı olduğundan ciddi renal yetmezliği olan yaşlılarda da dozun ayarlanması gereklidir. Karaciğer yetmezliklerinde birlikte renal yetmezlik mevcut değilse doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (3, 4, 23).

## KAYNAKLAR

1. Fernandes PB, Hardy DJ. Comparative in vitro potencies of nine new macrolides. 8th International Congress on Future Trends in Chemotherapy. Pisa Italy, March 21-25, 1988.
2. Kayaalp O. Makrolid ve linkozamid antibiyotikler. *Tibbi Farmakoloji* 1991; 1: 694-708.
3. Hardy DJ, Guay RP, Jones RN. Clarithromycin, a unique macrolide: A pharmacokinetic, microbiological and clinical overview. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 39-53.
4. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin: A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44(1): 117-64.
5. Fernandes PB, Bailer R, Swanson R, et al. In vitro and in vivo evaluation of A-56268 (TE: 031), a new macrolide. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 865-73.
6. Benson CA, Segreti J, Beaudatte FE, et al. In vitro activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide, compared with that of erythromycin and clindamycin against selected gram-positive and gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 328-30.
7. Floyd-Reising S, Hindler JA, Young LS. In vitro activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic, compared with that of erythromycin and antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 640-2.
8. Eliopoulos GM, Reiszner E, Ferraro MJ, et al. Comparative in vitro activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic. *Antimicrobial Agents Chemother* 1988; 21: 671-5.
9. Merdn DJ, et al. Variability of clarithromycin and erythromycin susceptibility tests with *H. influenza* in four different broth media and correlation with the standard disk diffusion test. *Clin Microbiol* 1988; 26: 2415-20.
10. Logan MN, Ashby JP, Andrews JM. The in vitro activity and disc susceptibility testing of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite. *J Antimicrobial Chem* 1991; 27: 161-70.
11. Hardy DJ, Heusey DM, Beyer JM, et al. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16 membered macrolides. *J Antimicrobial Chem* 1988; 22: 631-6.
12. Benson C, Segreti J, Kessler H, et al. Comparative in vitro activity of A-56268 (TE-031) against gram-positive and gram-negative bacteria and *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1987; 6: 173-8.
13. Bergeon GM. Microbiological spectrum and pharmacokinetic profile of clarithromycin. *Antimicrobial Therapy* 1993; 10: 14-20.
14. Baohorg J, Jamet P, Perani GE. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1993; 168: 188-90.
15. Charles L, Segretti Y. Choosing the right macrolide antibiotic. *Drugs* 1997; 53(3): 349-57.
16. Farschini F, Francesco S, Germana D. Clarithromycin: Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25(3): 189-204.
17. Coute EJ, Golden AJ, Duncan S, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and erythromycin. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995; 39(2): 334-8.
18. Scaglione F, Pictucci JP, Tassi GF, et al. Penetration of clarithromycin into oral and respiratory tissues. *Drug Invest* 1993; 6(2): 104-9.
19. Anderson R, Joone G, Constance EJ. An in-vitro evaluation of the cellular uptake and intraphagocytic bioactivity of clarithromycin (A-56268, TE-031), a new macrolide antimicrobial agent. *J Antimicrobial Chem* 1988; 22: 923-33.
20. Ball P. The future role and importance of macrolides. *J Hospital Infect* 1991; 19: 47-59.
21. Hardy JD, Swanson NR, Rode AR. Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hidroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans. *Antimicrobial Agents Chemother* 1990; 34 (7): 1407-13.
22. Amsden WG, Peloguin AC, Berning ES. The role of advanced generation macrolides in the prophylaxis and treatment of *Mycobacterium avium* complex (MAC) infections. *Drugs* 1997; 54 (1): 69-80.
23. Langtry HD, Broaden RN. Clarithromycin. *Drugs* 1997; 53 (6): 973-1004.
24. Dubois J, Saint-Pierre C, Tremblay C. Efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J* 1993; 72 (12): 804-10.
25. Markham A, Mc Tavisk D. Clarithromycin and omeprazole. *Drugs* 1996; 51 (1): 161-78.
26. Logan PH, Bardhan KD, Celestin LR, et al. Clarithromycin and omeprazole in the prevention of duodenal ulcer recurrence and eradication of *H.pylori*. VII. Workshop on Gastrointestinal Pathology and *H.pylori*. Houston, Texas 1994; 30: 1.
27. Türk Gastroenteroloji Derneği. İşte *Helicobacter Pylori*-Gastrit-Peptik Ülser, 1996.
28. Beşışık F. Türkiye'de *Helicobacter pylori* sorunu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 1 (2): 97-102.