

ANTİBİYOTİKLERİN HÜCRE İÇİ FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Intracellular Pharmacokinetic Properties of Antibiotics

Yaşar ŞAHİN¹, Ebru YILDIRIM²

^{1,2}Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Hücre içine girebilme ve çoğalabilme kabiliyetine sahip olan patojen bakteriler; çok sayıda hastalığa neden olmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden verimli sonuçlar elde edilebilmesi için, plazma farmakokinetik parametreleri yanında hücre içi farmakokinetik değerler de dikkate alınmalıdır. Çünkü hücre içi bu patojen bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilacın, uygun hücre içi bölümde birikmesi, antibakteriyel özelliğini muhafaza etmesi, hücre içinde yeterli konsantrasyon ve sürede bulunması gerekmektedir. Ancak hücre içi pH değeri, antibiyotiklerin etkinliğini etkilemektedir. Hücre içi pH değeri 6'nın altındaki değerlerde olursa; bazı antibiyotikler antibakteriyel etkinliğini korurken, bazıları ise kaybetmektedir. Bu derlemede, hücre içi patojen bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin, hücre içi farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Pathogenic bacteria that have the ability to enter and multiply in the cell, cause a large number of diseases. In order to obtain efficient results from the antibiotics used in the treatment of these diseases, intracellular pharmacokinetic values should be taken into consideration as well as plasma pharmacokinetic parameters. Thus, drugs used in treatment of diseases caused by intracellular pathogens have to accumulate intracellularly in adequate concentration and time while maintaining their antibacterial activity. However, intracellular pH affects the activity of the antibiotics. If the intracellular pH is below 6, some antibiotics retain their antibacterial activity, while others lose it. In this review, the aim is to give information about the intracellular pharmacokinetic properties of antibiotics used in the treatment of diseases caused by intracellular pathogenic bacteria.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, dağılım, eflüks, farmakokinetik, hücre içi

Keywords: Antibiotic, distribution, efflux, intracellular, pharmacokinetics



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 532 1740157

Geliş Tarihi / Received: 06.09.2020

Dr. Yaşar ŞAHİN

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: yasarsahin@kku.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2020

GİRİŞ

Genel olarak farmakokinetik; ilaç molekülünün uygulama alanından kana geçişi, dokulara dağılışı, biyotransformasyona uğrayıp, idrar, safra veya diğer yollar ile vücuttan atılması, diğer bir deyişle ilacın vücuttaki hareketleri hakkında bilgi vermektedir (1,2). İlaçların; plazma farmakokinetik parametreleri, *in vivo* hedef organ ve hücrelerindeki farmakolojik etkilerini doğru ve güvenilir olarak göstermeyebilir. Bu nedenle ilaçların hücrel farmakokinetik bilgilerinin ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (3). Genel olarak hücrel farmakokinetik; ilaçların hücrelere girişi, dağılımı/birikimi ve hücre dışına çıkışı hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca ilaçların hücre içindeki bozulma durumları da bu konunun içinde değerlendirilebilir (4). İlaçların; yağ/su dağılım katsayısı gibi fiziko-kimyasal özellikleri, ökaryotik hücrelerin zarlarından geçme kabiliyetini etkilemektedir (5). Bu bağlamda, yağda iyi çözünen maddeler pasif difüzyon yoluyla hücrelere nüfuz edebilirken, yağda iyi çözünmeyen maddeler hücre içi taşıyıcıların varlığında veya endositoz yoluyla hücrelere zor olarak girebilmektedir (5,6). Genel olarak ilaçlar; küçük boyutta (genellikle molekül ağırlığı <700 Da) ve yağda iyi çözünme özelliklerine sahipse, hücre içine pasif difüzyon yoluyla giriş yapmaktadırlar. Ancak, ilacın iyonlaşma durumu da hücre zarından geçişleri önemli ölçüde etkilemektedir (4).

Virüs ve bazı bakteriler gibi patojenlerin hücre içine girebilme ve çoğalabilme kabiliyetine sahip olduğunu düşünürsek (7,8), antibiyotiklerin; farmakolojik etkisinin ortaya çıkması için, ökaryot hücrelerin içine girdikten sonra antibakteriyel özelliğini muhafaza etmesi, hücre içinde yeterli konsantrasyon ve sürede bulunması gerekmektedir (9). Ancak oluşturulmak istenen bu etkiyi, sadece kullanılan ilacın hücre içi konsantrasyonu ile tam olarak açıklanamayabilir (4). Çünkü antibiyotiklerin hücre içi etkinliğini; ökaryotik hücre zarına nüfuz etme kabiliyeti ve hücre içi konsantrasyonu yanı sıra, mikroorganizmanın fizyolojik durumu, ilacın hücre içindeki durumu (pH

vb.) ve hücre içinde biriktiği bölüm (organel vb.) gibi kriterlerde etkilemektedir (10,11). Hücre içi pH değeri, antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliğini değiştirmektedir (11,12). Genel olarak hücre içi pH değeri 5'in altında bir değer olursa, rifamisinler maksimum antibakteriyel etkinlik gösterirken, aminoglikozidler, beta-laktamlar, makrolidler ve florokinolonlar antibakteriyel etkinliği kaybetmektedirler (11). Antibiyotiklerin hücre içindeki dağılımı geniş ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Bu maddelerin tüm bölmelere eşit bir şekilde dağılması nadir olup, çoğu ilaç daha ziyade lizozom ve sitozol gibi bölümlerde birikmektedirler (12,13). İlaçların, hücre içi bölmelerdeki dağılımını organellerin pH değeri gibi durumlar da etkileyebilmektedir. Örneğin asidik organel olan lizozomlar, makrolid ve aminoglikozid gibi zayıf bazik antibiyotikleri biriktirmektedir (11,14). Lizozom ve sitozol gibi hücre alt birimlerine; *Brucella spp.*(fagozom/vakuol), *Rickettsia spp* (sitozol), *Listeria monocytogenes* (sitozol), *Salmonella spp.*(fagozom/vakuol), *Mycoplasma pneumoniae* (sitozol), *Mycobacterium tuberculosis* (fagozom/vakuol ve sitozol), *Francisella tularensis* (fagozom), *Yersinia pestis* (fagolizozom), *Yersinia pseudotuberculosis* (fagolizozom), ve *Staphylococcus aureus* (fagolizozom), gibi hücre içi bakteriler yerleşmektedir (4,9,11,12). Hücre içi patojenlerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilacın, uygun hücre içi bölmede birikmesi önemlidir (14). Bu derlemede, hücre içi bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin, hücre içi farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

AMİNOGLİKOZİD ANTİBİYOTİKLERİN HÜCRE İÇİ FARMAKOKİNETİĞİ

Aminoglikozid antibiyotikler; brusella, tüberküloz ve tularemi gibi hücre içi enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu antibiyotik sınıfı; *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*,

Haemophilus influenzae ve *Legionella spp.* gibi bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavilerinde az da olsa alternatif olarak kullanılmaktadırlar (15). Suda yüksek oranda çözünürler ve lipit içeren hücre zarları geçme kabiliyetleri sınırlıdır. Bu bileşikler; 445-600 dalton arasında büyük moleküler ağırlığa sahiptirler (15,16).

Aminoglikozitler; böbrek proksimal tübül ve tüylü (kulak) hücreleri gibi hücrelere endositoz yoluyla girerler ve lizozomlarda birikirler (17,18). Bu bileşikler az miktarda da olsa retina ve iç kulak epitel hücreleri içinde de birikmektedirler (19). Ayrıca aminoglikozitler, tüylü hücreleri içine mekano-elektriksel transdüksiyon (MET) kanalı ve diğer iyon kanalları aracılığıyla da girebilmektedirler (20). Bu antibiyotikler; hücreler içinde girişleri yavaş olduğu için, ancak uzun süre maruz kaldıklarında istenilen konsantrasyona ulaşabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı özellikle tüberküloz gibi kronik hücre içi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar (21,22). Bu antibiyotiklerin uygun pH değeri 7 olup, pH değeri 6 ve altındaki değerlere indiğinde antibakteriyel etkisi kaybolmaktadır (11). Aminoglikozidlerin; makrofajlar ve fibroblastlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hücre içi konsantrasyonları; hücre dışı konsantrasyonundan yaklaşık 2 ile 4 kat daha fazla oranda biriktiği gösterilmiştir (12). Belli bir süreden sonra lizozomların geçirgen olmasıyla birlikte, bazı aminoglikozidler sitozole ulaşabilir. Sitozole ulaşan bileşikler, sitozolde kritik konsantrasyonu aştıklarında, hücre ölümüne neden olan apoptozu teşvik edebilirler (23). Buna ilaveten ilaçların akut dozlarında oluşan hücre nekrozları, böbrek yetmezliği (nefrotoksisite), kalıcı işitme kaybı ve denge bozukluklarına da neden olabilmektedir (17,19).

FLOROKİNOLON ANTİBİYOTİKLERİN HÜCRE İÇİ FARMAKOKİNETİĞİ

Florokinolonlar; bazı fakültatif ve zorunlu hücre içi patojenlere tedavi etmek için kullanılan, fagositik ve fagositik olmayan hücreler içinde birikme karakterine sahip antibiyotiklerdir (24). Florokinolonlar; kimyasal yapılarında anyonik ve katyonik gruplara sahip zwitteriyonlardır. Bu özelliklerinden dolayı, izoelektrik noktada (fizyolojik pH ortamında) en lipofilik halde bulunmakta ve lipit membranları basit difüzyon yoluyla geçmektedirler (25,26).

Florokinolonların; hücre içine girişi hızlı olup, birkaç dakikada maksimum konsantrasyona ulaşabilmektedirler (27). Florokinolon antibiyotikler; hücre içinde özellikle sitozolde birikmektedirler (4,24). Hücre içi konsantrasyonları, etken madde ve hücreye bağlı olarak değişmekle birlikte; hücre dışı konsantrasyonundan yaklaşık 2 ile 20 kat daha fazla olabilmektedir (4,12,27,28). Florokinolonların en ideal pH değeri 8'dir. Bu antibiyotiklerin pH 6 ve 7 arasında antibakteriyel etkinliği azalırken, pH 6 ve altına düştüğünde antibakteriyel özelliği yok olmaktadır (11).

Eflüks taşıyıcıları; hücre içi yapılarda da bulunmakla birlikte, hücre içinde maddelerin dağılımını değiştirebilir (22). Florokinolonların hücre dışına çıkışı, hücre içine alımından daha hızlıdır (12). Genel olarak bu maddelerin hücre dışına akışı, organik katyon taşıyıcısı ailesi (OAT1, OCT1) ve çoklu ilaç rezistans bağlantılı proteinler (MRPs) gibi eflüks taşıyıcıları tarafından gerçekleştirilmektedir (22).

LİNKOZAMİD ANTİBİYOTİKLERİN HÜCRE İÇİ FARMAKOKİNETİĞİ

Linkozamidler; bazı Gram negatif, Gram pozitif ve anaerobik bakteriler ile protozoon parazitlerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (29). Linkozamidlerin; pKa değerleri yaklaşık olarak 7,6 olup, bazik bileşiklerdir.

Bu bileşiklerin yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan geniş dağılım göstermektedirler. Bu özelliklerinden dolayı hücre zarından geçişleri iyi olup, çoğu zaman doku konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarından yüksektir (30). Linkozamidler; nötrofil ve makrofajlar gibi çeşitli hücelere nüfuz etmektedir (31,32).

Likozamidlerin hücre içine, aktif taşıma mekanizması (nükleozid taşıma) ile hızlı ve doyurulabilir olarak girdiği düşünülmektedir (33,34). Hücre içi konsantrasyonları, etken madde bağlı olarak değişmekle birlikte; hücre dışı konsantrasyonundan yaklaşık 40 kat daha fazla olabilmektedir (31,32). Makrolid grubu antibiyotikler gibi zayıf bazik karaktere sahip olan linkozamidler, lizozom veya sitozol içinde birikmektedirler (14,35). Linkozamid antibiyotik olan klindamisin'in nötrofil hücrelerden dışarıya akışı konusunda tam fikir birliğine varılamamış olmakla birlikte, bazı çalışmalarda hücre dışına hızlı bir şekilde çıktığı bildirilmiştir (35).

MAKROLİD ANTİBİYOTİKLERİN HÜCRE İÇİ FARMAKOKİNETİĞİ

Makrolidler, ökaryotik hücelere nüfuz etme kabiliyeti en yüksek antibiyotik sınıflarından bir tanesidir (4). Bu antibiyotik sınıfı; makrofaj, polimorfonükleer nötrofil, hepatosit, epitel hücre hattı (MDCK) gibi çeşitli hücrelerde birikmektedir (36,37). İlaçların; yağ/su dağılım katsayısı, iyonizasyon durumu gibi fiziko-kimyasal özellikleri, ökaryotik hücrelerin zarlarından geçme kabiliyetini etkilemektedir (5,10). Makrolidlerin hücre içine giriş mekanizması tam olarak anlaşılmasa da; Ca^{+2} kanalı veya Ca^{+2} kanalına bağlantılı mekanizması olan ilaç taşıyıcılarının görev aldığı ileri sürülmektedir (10,12). Makrolidler; monobazik (eritromisin, klaritromisin), dibazik (azitromisin), tribazik (tulatromisin) halka yapısına sahip olmalarına göre hücre içi bölge afinitesi ve kalış süreleri değişebilmektedir (38,39). Örneğin; dibazik halkaya sahip azitromisin, monobazik halkalı eritromisin ve klaritromisine kıyasla beyaz kan hücrelerinin

lizozomlarında daha yüksek yoğunluk oranı ve süresinde kalmaktadır (38). Genel olarak makrolid antibiyotiklerin optimum pH değeri altına indikçe antibakteriyel etkinliği azalmakta olup, pH 6 ve altındaki değerlere inmesiyle antibakteriyel etkisi kaybolmaktadır (11).

Makrolid antibiyotikler zayıf bazik yapıya sahip olduklarından, özellikle lizozomlar (2/3) olmak üzere sitozol (1/3) bölmesinde de birikmektedir. Etken maddeye bağlı olarak değişmekle birlikte; hücre içi konsantrasyonları, hücre dışı konsantrasyonundan yaklaşık 300 kat daha fazla olabilmektedir (4,12).

Eflüks taşıyıcı proteinlerinden P-glikoprotein (P-gp) ve çoklu ilaç rezistans bağlantılı proteinin (MRPs); β -laktam ve kinolon antibiyotikler gibi makrolidleri de hücre dışına taşıdıkları düşünülmektedir (4).

DİĞER ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktamlar; birçok Gram negatif, Gram pozitif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı bakterisit etki göstermektedirler (40,41). Geniş spektrum ve güvenli olmalarından dolayı ciddi enfeksiyonların tedavisinde uzun yıllardır birincil antibiyotik olarak seçilmeye devam etmektedirler (42,43). Genel olarak beta-laktam antibiyotikler makrofaj gibi hücrelerde birikmektedir (44). Ancak hücre içine hızlı olarak giren bu antibiyotiklerin; hücre içi konsantrasyon oranı hücre dışı konsantrasyon oranından daha düşüktür (4,44). Hücre içinde düşük oranda biriken beta-laktamlar genel olarak sitozolde birikmektedir (4). Bu antibiyotiklerin uygun pH değeri 7 olmakla birlikte, pH değeri düşükçe antibakteriyel etkinliği azalmakta ve belli bir değerden ($pH < 5$) sonra kaybolmaktadır (11).

Tetrasiklinler bütün pH değerlerinde iyonize olan amfoterik antibiyotiklerdir. Çözeltinin pH'ına bağlı olarak zwitteriyon, katyon veya anyon karışım formunu almaktadırlar. Genel olarak bu antibiyotikler, 4-7 arasındaki pH değerlerinde zwitteriyon formda bulunmakta ve hücre zarından geçmektedirler (7). Bu

özelliklerinde dolayı tetrasiklinler; nötrofiller gibi hücrelere nüfuz etme yeteneğine sahiptirler. Bu antibiyotiklerin hücre içi konsantrasyonları; etken maddeye bağlı olarak değişmekle birlikte, hücre dışı konsantrasyonundan yaklaşık 1,8 ile 64 kat arasında daha fazla olmaktadır (45).

Glikopeptid antibiyotikler; ilk üyesi olan vankomisin keşfinden günümüze kadar ilaçlara dirençli bazı Gram pozitif bakterilerin (*Staphylococcus aureus* gibi) neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (46). Glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) etken maddeye bağlı olarak; THP-1 makrofajlarda, hücre içi konsantrasyonu hücre dışı konsantrasyonundan 8 ile 60 kat fazla oranda bulunmaktadır (4,47). Vankomisin ve antibiyotiklere karşı dirençli suşların tedavisinde de kullanılan ikinci nesil lipoglikopeptidler (oritavansin, telavansin) çeşitli hücrelerin lizozomlarında birikmektedir (48,49,50,51). Polimiksin antibiyotikler; özellikle akciğer epitel ve böbrek tubüleri hücrelerinde birikmektedirler (52,53). Ancak yapılan bir çalışmada bu antibiyotiklerin böbreklerde nefrotoksisiteye yol açabileceği bildirilmiştir (53,54).

Glikopeptid antibiyotikler gibi ilaca dirençli bazı Gram pozitif bakterilere karşı kullanılan ve oksazolidinon sınıfında yer alan linozolid antibiyotikler; çeşitli hücrelerde hızlı olarak birikmektedirler (39,55). Diğer bir oksazolidinon antibiyotik olan radezolid ise, THP-1 insan makrofajlar, J774 fare makrofajlar ve polimorfonükleer nötrofiller gibi hücrelerde hızlı olarak birikmekte olup, hücre içi konsantrasyonu hücre dışı konsantrasyonundan yaklaşık 11 kat daha fazla bulunmuştur (56).

Rifamisin antibiyotikler; lipofilik ve hücre içi penetrasyonları iyi olmasından dolayı hücre içi bakterilerin tedavilerinde kullanılmaktadırlar (39,57,58). Bu grupta yer alan antibiyotikler özellikle *Mycobacterium* (Tüberküloz), *Staphylococcus spp.*, ve *Rhodococcus equi* gibi hücre içi bakterilerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde yaygın olarak

kullanılmaktadır (39). Genel olarak bu grupta yer alan antibiyotiklerin uygun pH değeri 5'in altındadır. Ancak nötr pH değerlerinde de az da olsa etkinliklerini korumaktadırlar (11). Rifamisinler; polimorfonükleer lökositler, makrofajlar gibi hücrelerde birikmekte olup, hücre içi konsantrasyonu hücre dışı konsantrasyonundan yaklaşık 80 (etken madde ve hücreye göre değişmektedir) kat fazla olabilmektedir (47,57,59).

SONUÇ

Genel olarak hücre içi bakteriyel patojenlerin neden olduğu hastalıkların tedavisi, memeli hücre içine nüfuz edemeyen veya istenilen seviyede birikmeyen antibakteriyel ilaçlarla mümkün değildir. Ayrıca bu bakteriyel patojenlerin tedavisinde yanlış ilaç seçimi veya tedavide kullanılan antibakteriyellerin hücre içi farmakokinetik özelliklerinin bilinmemesinin, bu ilaçlara karşı bakteriyel direncin oluşmasına neden olacağı unutulmamalıdır. Bu yüzden hücre içi mikroorganizmanın tedavisinde kullanılacak olan antibiyotiklerin hücre içi farmakokinetik bilgilerinin bilinmesi, etkin ve uygun tedavi için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. Mayo Clin Proc. 1998;73(11):1114-22.
2. Urso R, Bardi P, Giorgi G. A short introduction to pharmacokinetics. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2002;6(2-3):33-44.
3. Wang Y, Liu J, Zhang J, Wang L, Chan J, Wang H et al. A cell-based pharmacokinetics assay for evaluating tubulin-binding drugs. Int J Med Sci. 2014;11(5):479-87.
4. Van Bambeke F, Barcia-Macay M, Lemaria S, Tulkens PM. Cellular pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics: Current views and

- perspectives. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2006;9(2):218-30.
5. Pea F. Intracellular pharmacokinetics of antibacterials and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(2):177-89.
 6. Kaya S. Farmakokinetik. In: Kaya S, ed. *Veteriner Farmakoloji.* 6. baskı, 1. Cilt. Ankara. Medisan, 2014:21-84.
 7. Castillo JRE. Tetracyclines. In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, eds. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine.* 5th ed. Iowa. Wiley Blackwell, 2013:257-68.
 8. D'Avolio A, Pensi D, Baietto L, Perri GD. Therapeutic drug monitoring of intracellular anti-infective agents. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;101:183-93.
 9. Kamaruzzaman NF, Kendall S, Good L. Targeting the hard to reach: challenges and novel strategies in the treatment of intracellular bacterial infections. *Br J Pharmacol.* 2017;174(1):2225-36.
 10. Labro MT. Cellular accumulation of macrolide antibiotics. In: Schonfeld W, Kirst HA eds. *Intracellular bioactivity, Macrolide Antibiotics.* 1st ed. Basel: Springer. 2002:37-52.
 11. Maurin M, Raoult D. Use of aminoglycosides in treatment of infections due to intracellular bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(11):2977-86.
 12. Carryn S, Chanteux H, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, Van Bambeke F, Tulkens PM. Intracellular pharmacodynamics of antibiotics. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(3):615-34.
 13. Hof H. Antibiotic Treatment of Infections with Intracellular Bacteria. In: Paradise LJ, Friedman H, Bendinelli M; eds. *Opportunistic Intracellular Bacteria and Immunity.* New York. Plenum Press, 1999:281-93.
 14. Steinberg TH. Cellular transport of drugs. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):916-21.
 15. Leggett JE. Aminoglycosides. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. *Infectious Diseases.* 4th ed. China. Elsevier, 2017:1233-8.
 16. Papich MG, Riviere JE. Aminoglycoside Antibiotics. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 10th ed. Hoboken. John Wiley and Sons, 2018:877-902.
 17. Jiang M, Karasawa T, Steyger PS. Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:308.
 18. Nagai J, Takano M. Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways. *Biochem Pharmacol.* 2014;90(4):331-7.
 19. Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1003-12.
 20. O'Sullivan ME, Perez A, Lin R, Sajjadi A, Ricci AJ, Cheng AG. Towards the prevention of aminoglycoside-related hearing loss. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:325.
 21. Tulkens PM, Troue A. The uptake and intracellular accumulation of aminoglycoside antibiotics in lysosomes of cultured rat fibroblasts. *Biochem Pharmacol.* 1978;27(4):415-24.
 22. Van Bambeke F, Michot J-M, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps in eukaryotic cells: occurrence and impact on antibiotic cellular pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicodynamics. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(5):1067-77.
 23. Craig WA. Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):107-21.
 24. Drusano G, Labro M-T, Cars O, Mendes P, Shah P, Sörgel F, Weber W. Pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clin Microbiol Infect. 1998;4(2):27-41.
25. Martinez M, McDermott P, Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. Vet J. 2006;172(1):10-28.
26. Papich MG. Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs. In: Riviere JE, Papich MG, eds. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 10th ed. Hoboken. John Wiley and Sons, 2018:953-87.
27. Pechère JC. Quinolones in intracellular infections. Drugs. 1993;45(3): 29-36.
28. Pocardo JJ. Use of fluoroquinolones for intracellular pathogens. Rev Infect Dis. 1989;11(5):979-84.
29. Spížek J, Řezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. Appl Microbiol Biotechnol. 2004;64(4):455-64.
30. Giguère S. Lincosamides, pleuromutilins, and streptogramins. In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, eds. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Iowa. Wiley Blackwell, 2013:199-210.
31. Easmon CS, Crane JP. Cellular uptake of clindamycin and lincomycin. Br J Exp Pathol. 1984;65(6):725-30.
32. Hand WL, King-Thompson NL. Membrane transport of clindamycin in alveolar macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 1982;21(2):241-7.
33. Prokesch RC, Hand WL. Antibiotic entry into human polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob Agents Chemother. 1982;21(3):373-80.
34. Klempner MS, Styr B. Clindamycin uptake by human neutrophils. J Infect Dis. 1981;144(5):472-9.
35. Borgers S, Hellebrekers P, Leenen LPH, Koenderman L, Hietbrink F. Intracellular penetration and effects of antibiotics on *Staphylococcus aureus* inside human neutrophils: a comprehensive review. Antibiotics. 2019;8(2):54.
36. Togami K, Chono S, Morimoto K. Subcellular distribution of azithromycin and clarithromycin in rat alveolar macrophages (NR8383) in vitro. Biol Pharm Bull. 2013;36(9):1494-9.
37. Villa P, Sassella D, Corada M, Bartošek I. Toxicity, uptake, and subcellular distribution in rat hepatocytes of roxithromycin, a new semisynthetic macrolide, and erythromycin base. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32(10):1541-6.
38. Amsden GW. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. Int J Antimicrob Agents. 2001;18(1):11-5.
39. Papich MG. Chloramphenicol and Derivatives, Macrolides, Lincosamides, and Miscellaneous Antimicrobials. In: Riviere JE, Papich MG, eds. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 10th ed. Hoboken. John Wiley and Sons. 2018a:902-52.
40. Bush K, Bradford PA. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6:a025247.
41. Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. Am Fam Physician. 2000;62(3):611-20.
42. Neuhauser MM, Danziger LH. β -Lactam Antibiotics. In: Piscitelli SC, Rodvold KA, eds. Drug Interactions in Infectious Diseases. 2nd ed. Totowa: Humana Press. 2005:255-87.
43. Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Prolonged administration of β -lactam antibiotics - a comprehensive review and critical appraisal. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14368.
44. Carryn S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Comparative intracellular (THP-1 Macrophage) and extracellular activities of β -lactams, azithromycin, gentamicin, and fluoroquinolones against *Listeria monocytogenes* at

- clinically relevant concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(7):2095-103.
45. Walters JD. Characterization of minocycline transport by human neutrophils. *J Periodontol.* 2006;77(12):1964-8.
46. Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MAT, Halai R, Cooper MA. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. *J Antibiotics.* 2014;67(9):631-44.
47. Barcia-Macay M, Seral C, Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM, Van Bambeke F. Pharmacodynamic evaluation of the intracellular activities of antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a model of THP-1 macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):841-51.
48. Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of gram-positive infections. *Infect Dis Ther.* 2016;5(1):1-15.
49. Damodaran SE, Madhan S. Telavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011;2(2):135-7.
50. Barcia-Macay M, Mouaden F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics of telavancin, a novel lipoglycopeptide antibiotic, and analysis of lysosomal changes in cultured eukaryotic cells (J774 mouse macrophages and rat embryonic fibroblasts). *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1288-94.
51. Van Bambeke F, Carryn S, Seral C, Chanteux H, Tyteca D, Mingeot-Leclercq MP et al. Cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics of the glycopeptide antibiotic oritavancin (LY333328) in a model of J774 mouse macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(8):2853-60.
52. Ahmed MU, Velkov T, Zhou QT, Fulcher AJ, Callaghan J, Zhou F et al. Intracellular localization of polymyxins in human alveolar epithelial cells. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(1):48-57.
53. Yun B, Azad MAK, Nowell CJ, Nation RL, Thompson PE, Roberts KD et al. Cellular uptake and localization of polymyxins in renal tubular cells using rationally designed fluorescent probes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7489-96.
54. Gai Z, Samodelov SL, Kullak-Ublick GA, Visentin M. Molecular mechanisms of colistin-induced nephrotoxicity. *Molecules.* 2019;24(3):653.
55. Pascual A, Ballesta S, García I, Perea EJ. Uptake and intracellular activity of linezolid in human phagocytes and nonphagocytic cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(12):4013-5.
56. Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics of the novel biaryloxazolidinone radezolid in phagocytic cells: studies with macrophages and polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2540-8.
57. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(5):327-41.
58. Dowling PM. Miscellaneous Antimicrobials: Ionophores, Nitrofurans, Nitroimidazoles, Rifamycins, and Others. In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, eds. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine.* 5th ed, Iowa: Wiley Blackwell. 2013:315-32.
59. Pascual A, Tsukayama D, Kavarik J, Gekker G, Peterson P. Uptake and activity of rifapentine in human peritoneal macrophages and polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Clin Microbiol.* 1987;6(2):152-7.