

M2935

ANTİBİYOTİKLER VE ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

Recep ÖZTÜRK, Fehmi TABAK, Ali MERT,
Gökhan AYGÜN, Nursu ŞAHİN, Özlem ACİCBE,
Yıldırım AKTUĞLU

Akılca Antibiyotik Kullanım İlkeleri

İnfeksiyon hastalıkları günümüzde halk sağlığı açısından önemini devam ettiren, erken tanı konulduğu takdirde akılcı bir seçimle uygulanan antimikrobik tedaviyle genellikle iyi yanıtların alındığı bir alandır.

Bununla birlikte gerek toplum gerekse hastanede kazanılan infeksiyon hastalıkları akılcı olmayan (gereksiz kullanım, yanlış antibiyotik, yanlış doz ve/veya yol, gereğinden uzun veya kısa uygulama) antimikrobik tedavi sonucu tedavi edilememekte, sonuçta hasta kaybedilebilmektedir. Bunun yanında bir viral infeksiyonda antibiyotik kullanımı gibi akılcı olmayan yaklaşımlar sonunda mikroorganizmalar direnç kazanmakta ve gereksiz harcamalar yapılmaktadır.

Akılca bir şekilde uygulanan uygun antimikrobik tedavi sağ kalım, komplikasyonların ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemli katkı sağlar. Bazı durumlarda tedavinin dakikalar içinde başlatılması mortalitenin önlenmesiyle yakından ilişkilidir. Örneğin sepsis, akut bakteri endokarditi ve pürülan menenjitte tedaviye erken başlama noktasında dakikalar bile çok önemlidir.

Bununla birlikte infeksiyon hastalıklarında toplum sağlığı açısından büyük katkılar sağlayan antimikrobik ilaçların akılcı olmayan kullanımı ne yazık ki çok sıktır. Başka bir ifadeyle antibiyotikler kullanımı en fazla suistimal edilen ilaçlardır. Ülkemizde kullanılan ilaçların %20'den fazlasını antibiyotikler oluşturmaktadır; yapılan az sayıda çalışmada antibiyotikler %40-50 akılcı olmayan bir şekilde kullanılmaktadır. İlaç kullanımında denetim mekanizmalarını geliştirmiş ABD'de bile antibiyotiker %50 oranda uygunsuz kullanılmaktadır. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı hastanın ilaç yan etkileriyle zarar görmesi yanında mali kayıplara neden olmakta, üstelik tüm dünya için tehdit oluşturuca bir boyuta ulaşan antimikrobiklere karşı direnç gelişiminin artmasına olumsuz katkı yapmaktadır.

Hekimlik pratiğinde infeksiyon hastalıkları tedavisine bilinçli yaklaşım hasta yaşamı, antibiyotik direnç ve farmakoekonomi noktasından önem taşımaktadır.

Hekime baş vuran bir hastada, ayrıntılı anamnez ve sistemik klinik muayene sonrasında ayırıcı tanıda bir infeksiyon hastalığı da düşünülmüşse, tedavide antibiyotiklerin yeri olup olmadığı iyice düşünülmeli ve antibiyotik kullanımının akılcı olması için aşağıdaki 10 soru (Tablo 16.5) her antibiyotiği reçeteleme öncesinde yanıtlanmalıdır.

Antibiyotik kullanmak gerekli midir? Her hasta için ayrıntılı anamnez ve sistemik klinik muayene tanı ve tedavide yanlıları azaltmak için bir zorunluluktur. Deri döküntüsünden göz dibi incelemelerine kadar hekimlikte bazen ayrıntı gibi görülen muayeneler sistemik infeksiyon hastalıklarında tanı koydurucu bulgular verebilir. Gereğinde olanak varsa laboratuvar ve radyolojik incelemelere baş vurulur. Gereksiz antibiyotik vermektense bakteriyel infeksiyonu laboratuvara dayanarak doğrulamak akılcı bir yaklaşımdır. Örneğin eksüdatif bir farenjit tablosunda boğaz sürüntüsünde antijen aranması veya bir gün sonra sonuç verecek boğaz kültürünün yapılması gereksiz antibiyotik kullanımına engel olacaktır (laboratuvar yaklaşım için aşağıya bakınız).

Antibiyotik tedavisi ya patojen etkenin gösterildiği veya üretildiği durumlarda veya infeksiyon kuşkusu varlığında (empirik) ya da profilaksi amacıyla verilir.

Profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımı istismar edilmemeli, belirlenen ve kabul edilen durumlarda uygulanmalıdır: infektif endokardit riski taşıyanlarda

Tablo 16.5 Antibiyotik seçimi öncesinde yanıtlanması gereken önemli sorular

- Antibiyotik kullanmak gerekli midir?
- Antibiyotik kullanımı öncesi uygun laboratuvar tetkikler yapıp mikrobiyolojik inceleme için uygun klinik örnekler alındı mı?
- Ön tanısı yapılmış olan infeksiyon hastalığının olası etken(ler)i nedir?
- Düşünülen etken(ler)i tedavi edici etkiye sahip değişik antibiyotik seçenekleri mevcutsa hangisini seçmek en uygundur?
- Teşhis edilen infeksiyon hastalığını tedavi etmek için kombine antibiyotik tedavisi gerekli midir?
- Tedavi esnasında dikkate alınması gereken önemli konak faktörleri var mıdır?
- Antibiyotik hangi yoldan kullanılmalıdır?
- Antibiyotiğin uygun dozu nedir?
- Kültür sonuçlarından sonra başlanılmış olan antibiyotik değiştirilmeli midir?
- Antimikrobik tedavinin uygun süresi nedir? Uzun süreli tedavi esnasında direnç gelişimi olası mıdır?

İç hastalıkları / ed. İnci Süleymanlar ... [ve öte.] - Ankara : Gönay Tıp Kitabevi, 2003'ten alınmıştır.

yapılacak bazı girişimlerde (diş çekimi), akut romatizmal ateş, meningokok ve *H.influenzae* menenjitli olanların temashlarında, cinsel yolla bulaşan hastalıklarda profilaktik antibiyotik kullanımı gereklidir. Soğuk algınlığında veya grippe komplikasyonlardan korunmak amacıyla yapılacak profilaksi etkisizdir ve gereksiz antibiyotik kullanımının önemli nedenlerindedir. Cerrahi profilakside (karın cerrahisi hariç) genel olarak tek doz cefazolin uygulanması yeterli olmaktadır; bazı cerrahi durumlarda bir kaç doz gerekli olmaktadır.

İnfeksiyon hastalıkları tedavisinde özellikle acil durumlarda empirik antibiyotik kullanımı söz konusudur. Haliyle akılcı olmayan bir kullanım olasılığını azaltmak için antibiyotik başlanırken dikkatli ve seçici davranılmalıdır. Ağır seyirli fokal infeksiyonlar (ağır seyirli pnömoni, pyelonefrit, biliyer infeksiyonlar), prognozu hızla kötüleşebilen septik hastalar (sepsis, septik şok), akut endokardit olguları, febril nötropenik hastalar, bakteriyel menenjit, akut peritonit ve akut nekrotizan sellülitli olgularda, gerekli materyel hemen alınıp mümkün olan en kısa sürede antibiyotik sağaltımı başlatılmalıdır. Hastane infeksiyonlarında empirik antibiyotik seçiminde hastanın yattığı servis, hastanenin sürveyans verileri, altta yatan hastalık, uygulanan invazif işlemler, uzun süreli damar veya idrar yolu kateteri varlığı, daha önceden kullanılan antibiyotikler dikkate alınmalıdır.

Antimikrobiklerin ülkemizde akılcı olmayan kullanım alanlarının çok değişik örnekleri vardır.

Örneğin akut farenjitte etken %60-70 viruslardır ve tedavide antimikrobiklerin yeri yoktur, semptomatik tedavi yeterlidir. Ayrıca antibiyotik içeren pastillerin kullanımı uygun olmayan diğer bir yanıştır.

Grippe bir komplikasyon(bronşit, pnömoni, sinüzit) gelişmedikçe antibiyotik vermenin hiç bir yararı olmadığı gibi floranın bozulması, toksisite vb gibi zararlara neden olunur.

Akut ishali olgularda genellikle sıvı desteği yeterlidir ve antimikrobik verilmesi %10-20 olguda gerekli olabilir. Şigelloz, kolera, enterotoksijenik *E.coli* ishali, antibiyotik ilişkili ishal (*C.difficile*), barsak parazitlerine bağlı ishal düşünüldüğünde antimikrobiklerin verilmesi uygundur. Nontyphi *Salmonella* bakterileriyle oluşan gastroenteritte antibiyotik verilmesi bazı özel haller dışında(yeni doğanlar, yaşlılar, bağışıklık yetmezliği, 50 yaşından büyük aterosklerozlu hastalar, kardiyovasküler sistemde protezi olanlar) sakıncalı olup nüksün ve taşıyıcılığın artmasına neden olmaktadır. Lokal etkili antimikrobik içeren preparatların ishale uygulanması yanlışlar cümlesindedir.

Antibiyotik kullanımı öncesi uygun laboratuvar tetkikler yapıp mikrobiyolojik inceleme için uygun klinik örnekler alındı mı? Antibiyotik kullanımı öncesinde mikrobiyo-

lojik amaçlı uygun klinik örnekler alınmalı ve gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek için gerekli incelemeler yapılmalıdır. Pürülan menenjit şüphesi olan hastada beyin omurilik sıvısı (BOS) alımı gecikecekse, hemokültürler hemen alınıp tedaviye başlandıktan sonra BOS alınır.

Fazla ayrıntıya girilmeden laboratuvarı kullanmada da akılcılık ve algoritmik yaklaşım gereklidir.

Aşağıda infeksiyon hastalıklarında laboratuvar kullanımı özetlenmiştir.

2a .Tam kan sayımı, lökosit formülü, tam idrar tahlili yapılır. Nötrofilik lökositoz, sola kayma(çomaklarda %10 veya daha fazla artma), toksik granülasyon ve vakualizasyon da eşlik ediyorsa bakteri infeksiyonu olasılığı yüksektir. Atipik lenfo-monositlerin fazlalığı infeksiyöz mononükleoz düşündürür. Ateşli bir hastada sıtma mevcutsa periferik yaymada görülecektir.

Akut faz yanıtı hakkında C-reaktif protein ve sedimentasyon kısa sürede bilgi verip tanıya yardımcı olur. Bakteri infeksiyonlarında CRP 24 saat içinde 20 kat veya daha fazla artarken, viral infeksiyonlarda istisnalar dışında CRP artışı 3-5 kat olabilmektedir.

2b. Gerekli klinik örnekler (kan, balgam, boğaz sürüntüsü, idrar, abse örneği, dışkı, BOS alınır ve uygun şekilde işlenir(aşağıya bakınız).

Serum fizyolojik, metilen mavisi veya çini mürekkebi (BOS'ta) ile yaş preparatlar hazırlanır.

Gram boyama, gereğinde EZN ve diğer boyalar yapılır. Balgam, idrar, eklem sıvısı, BOS gibi örneklerde Gram boyası bile etken hakkında bir ön fikir vererek etkin tedavi şansını artırır. Steril vücut sıvılarında Gram boyamayla bakteri görülmesi antibiyotikleri vermenin gerekliliğini ortaya koyacağı gibi uygun bir seçime olanak sağlar. Örneğin meningokoksik menenjitte peteşilerden alınan örnekte yapılan Gram boyasında gram negatif diplokokların görülmesi tanıyı kesinleşmiş düzeye ulaştırır. Pürülan menenjitli hastada BOS'ta Gram preparatta bakteriyi görmek %70-80 olanaklıdır.

Balgamda baskın olarak görülen bakteri pnömonisi olan hastada olası etkindir; örneğin balgamda bol gram pozitif diplokok *S.pneumoniae* düşündürür; balgamda bolca lökosit görülüp bakteri görülmemesi durumunda *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* gibi atipik pnömoni etkenlerinin sorumlu olabileceği düşünülür.

İdrar veya abse örneğinden yapılacak Gram preparatı empirik tedavide etkinliği artırıcı ip uçları verir. Akut pyelonefrit veya ürosepsis olgusunda idrarda gram pozitif kokların varlığı durumunda kullanılacak antibiyotik enterokokları da etki spektrumunda bulundurmamalıdır.

Akut ishalli hastada dışkıının mikroskopik incelenmesi inflamatuvar ishal ve parazitlerin tanınmasında katkı sağlar. Akut ishali olan hastanın dışkısında polimorf nüveli lökositlerin varlığı *Shigella*, *Campylobacter*, invazif *E.coli* ve *Salmonella*'nın etken olabileceğini düşündürür. Dışkıdan Gram yapılırsa martı kannedi şeklinde *Campylobacter* spp'nin görülmesi olasıdır.

Ateşli bir hastada bakteremiyle seyreden bir infeksiyon hastalığı düşünülmesi durumunda mutlaka kan kültürleri (en az iki adet) alınmalıdır. Endokardit, pnömoni, pyelonefrit, pürülan menenjit, akut osteomyelit gibi durumlarda kan kültürü mutlaka yapılmalıdır; bir pnömoksik pnömonide bazen balgamda etken üretilemezken kan kültürlerinden üretilmesi mümkündür.

İnfeksiyon odağına göre diğer materyeller alınıp kültürleri yapılır: idrar, balgam, BOS, eklem sıvısı, asit sıvısı gibi.

Kültürlerde üreme genellikle 24-48 saat içinde olur. Üretilen bakterilerin duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi veya MİK bakan değişik yöntemlerle araştırılır.

2c. Son yıllarda üretilip kullanıma sunulan hızlı tanı kitleriyle değişik infeksiyonların kısa sürede laboratuvarında tanınması mümkündür. Boğaz sürüntüsünde A grubu streptokok antijeni; kan ve idrarda pnömokok antijeni; serumda *Mycoplasma pneumoniae* antikoru; BOS'da pnömokok, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* tip b ve *Cryptococcus neoformans* antijeni; idrarda *Legionella pneumophila* antijeni kısa sürede sonuç alınabilen testlere örnek olarak verilebilir. Bu etkenleri lateks aglütinasyon, immunkromatografik kart testler veya membran ELISA ile kısa sürede(10-60 dak) araştırmak mümkündür.

Son yıllarda mikroorganizmaların DNA veya RNA'sını araştıran moleküler teknikler(DNA probları, PCR) hızlı tanı konusunda ümit vermektedir.

2d. Radyolojik incelemelere başvurulur. Akciğer grafisi çekilir. Solunum yolu semptomlarına rağmen düz akciğer grafisinde bulgu yoksa bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılır. Tutulan sisteme göre diğer radyolojik incelemeler(USG, BT, MR) yapılır.

Ön tanısı yapılmış olan infeksiyon hastalığının olası etken(ler)i nedir? Uygun antimikrobik tedavi için olası infeksiyonun yeri belirlenmeli ve infeksiyon yapan olası etkenlerin ne olabileceği düşünülmelidir.

Etken hakkında hızlı laboratuvar incelemeleri de fikir verir. Örneğin menenjit kuşkusunda BOSun incelenmesi(hücre sayısı, tipi, glukoz, protein, çini mürekkebi, Gram, EZN, kültür, bakteri antijenleri aranma-

sı), pyelonefritte idrarın Gram boyası etkin tedavi için güvenilir ip uçları verir. Laboratuvar olanakları yok veya uygun örnekte etken görülemezse olası patojenler tahmin edilir. Etkenlerin tahmininde infeksiyonun kazanılma ortamı (toplum, hastane), lokalizasyon, hastanın yaşı, bağışıklık durumu dikkate alınmalıdır.

Akut tonsillofarenjitte virusler(%60-70), *Streptococcus pyogenes*; akut sinüzit ve akut otit mediada pnömokoklar, *H.influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*; lobar pnömonide pnömokoklar; atipik pnömonide *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve virusler; kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda gelişen ataklarda *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*; akut infektif endokarditte *S.aureus*, subakut endokarditte viridans streptokoklar; sekretuvar ishalde besin zehirlenmesi etkenleri(*S.aureus*, *B.cereus*), toksijenik *E.coli*(ETEC), *Vibrio* spp, *Aeromonas* spp, virusler, *Giardia lamblia*; eksüdatif ishalde *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*; nötropenik ateşte *Pseudomonas* dahil Gram negatif çomaklar(kateteri olanlarda stafilokoklar); akut pyelonefritte Enterobacteriaceae üyeleri(*E.coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp), enterokoklar; akut sistitte *E. coli*, *S.saprophyticus*(cinsel açıdan aktif kadında), enterokoklar; akut pürülan menenjitte *S.pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* etken olarak düşünülür. Sepsiste olası kaynağa göre(üriner sistem, karın içi) etkenler tahmin edilir. Yaşlılarda ve yenidoğanlarda *Listeria monocytogenes*, humoral immün yetmezliği olanlarda kapsüllü bakteriler, hücrel immün yetmezliği olanlarda hücre içine yerleşebilen etkenler hatırdadır. Ayrıca hastanede kazanılan infeksiyonlarda etken ve direnç açısından hastaneler ve birimler arasında farklar vardır. Her birim ve hastane düzenli sürveyans sistemiyle durumunu takip etmelidir. Hastanede gelişen infeksiyonlarda methicilline dirençli stafilokoklar, vancomycine dirençli enterokoklar, çoğul antibiyotik dirençli fermentatif ve nonfermentatif gram negatif çomaklar(*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) tedavide dikkate alınmalıdır.

Düşünülen etken(ler)i tedavi edici etkiye sahip değişik antibiyotik seçenekleri mevcutsa hangisini seçmek en uygundur? İnfeksiyon tanısı konup etken tahmini yapıp antibiyotik tedavisine karar verildiğinde değişik seçenekler arasından bir tercih yapılması gerekmektedir. Tercih yaparken infeksiyonun yeri, antibiyotik fiyatı ve farmakolojik özellikleri(antibiyotik etkisi:bakterisid, bakteriostatik, antibiyotik sonrası etki, subinhibitör konsantrasyon, inokülüm etkisi, etki spektrumu, etkenin direnç durumu, hücre dışı ve hücre içi etki, an-

tibiyotiğin dozu ve verilmiş yolu, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri) gibi değişik özellikler analiz edilmelidir.

İnfeksiyon yeri antibiyotik seçimini etkiler. Antibiyotiklerin infekte bölge veya dokuya geçişlerindeki farklılıklar seçimi etkiler. MSS infeksiyonlarında aminoglikozidler, 1.ve 2. kuşak sefalosporinler, makrolidler ve klindamisin kullanılmaz; BOSa geçisi iyi olan cefotaxime, ceftriaxon gibi antimikrobikler kullanılır. Tonsillofarenjite trimethoprim-sufamethoxazole kontrendikedir. Alkali ortamda daha iyi etkili olan aminoglikozidler balgam ve cerahatın asidik ortamında etkinliği azalır. Safra yolları infeksiyonlarında esas atılımı karaciğer yoluyla olan cefoperazon gibi antibiyotikler kullanılır. Prostat dokusu ve göz içi sıvısına antibiyotiklerin hemen pek çoğunun geçemediği veya çok az geçtiği ilgili infeksiyonlarda dikkate alınmalıdır. Makrolidler idrar yolu infeksiyonlarında kullanılmaz. Osteomyelitte kemik dokuya iyi geçen antibiyotikler yeğlenir. Protez araç infeksiyonlarında bakterileri eradike etmek güçtür.

Sepsis, menenjit, infektif endokardit ve bağışıklık yetmezliği olan hastalardaki infeksiyonların tedavisinde bakterisid etkili antibiyotikler seçilmelidir.

Antibiyotik tedavisi öncesinde olası etkenin direnç durumu epidemiyolojik verilere göre dikkate alınır. Örneğin akut otit media ve sinüzitte *H.influenzae* ve *M.catarrhalisin*'in beta-laktamaz yapımı; akut pylo-nefritte *E.coli*'nin kotrimoksazole, kinolonlara; pürülan menenjitte pnömokokların penicilline; akut infektif endokarditte *S.aureus*'un methicilline; akut invazif ishalde *Shigella* cinsi bakterilerin kotrimoksazole karşı direncinin ilgili bölgedeki durumunun bilinmesi önemlidir. İnfeksiyon hastanede kazanılmışsa methicilline dirençli stafilokoklar, vancomycine dirençli enterokoklar, yeni kuşak beta-laktamlara direnç sağlayan enzimler salan Enterobacteriaceae üyeleri, çoğul antibiyotiğe dirençli *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* gibi sorun etkenler dikkate alınmalıdır.

Kullanılacak seçenekler arasında fiyat analizi [(birim fiyat+uygulama (oral, im, iv) masrafları+ uygulama sıklığı+takip (kan seviyesi:aminoglikozitler, vancomycin, chloramphenicol) masrafları, ardışık tedavi seçeneğinin olması)] yapıp etkice sorunu olmayan daha ucuz seçenekler yeğlenir.

Konağın kullanılacak antibiyotiğe karşı allerjik olması(penisilinler) ve ilacın toksisitesi (chloramphenicolun kemik iliği üzerine aplazik etkisi: 25-50 birim olguda bir; aminoglikozidlerin nefrotoksik ve ototoksik etkisi vb) antibiyotik seçimini etkiler. Antibiyotik ilişkili ishale neden olma(daha sık: 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, clindamycin; daha seyrek:aminoglikozitler, aztreonam) antibiyotik seçiminde bir diğer ölçüttür.

Teşhis edilen infeksiyon hastalığını tedavi etmek için kombine antibiyotik tedavisi gerekli midir? Antibiyotikler, bazı durumlarda (hayatı tehdit eden infeksiyonlar:sepsis, endokardit, menenjit, febril nötropenik hasta; polimikrobik infeksiyonlar:karın içi abse, aspirasyon pnömonisi, beyin absesi; direnç gelişimini önlemek:tüberküloz, *Pseudomonas* infeksiyonları; sinerji sağlamak:enterokok endokarditinde penicillin+gentamicin) birleştirilerek verilmek zorunda kalınır.

Birden fazla antibiyotik aynı anda kullanılıncsa sinerjistik(biribirinin etkisini artırıcı), antagonistik(biri diğerinin etkisini azaltıcı) olabileceği gibi etkice birbirlerini etkilemeyebilirler. Beta-laktam antibiyotikler + aminoglikozitler (enterokoklar aminoglikozitlere karşı geçirgen değilken, penisilinle temas sonrası aminoglikozitler hücre duvarından penetre olup ribozomal seviyede etkili olur), beta-laktam antibiyotikler+beta-laktamaz inhibitörleri(*Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram negatif bakteriler), sefalosporinler+aminoglikozitler (*Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram negatif bakteriler), trimethoprim+sulfamethoxazole sinerjistik etkili örneklerdir.

Sinerjizmden yararlanmak için kombinasyon tedavisinin sık yapıldığı infeksiyon hastalıklarına örnek, stafilokok ve streptokok endokarditi, *P.aeruginosa* infeksiyonları, brusellozdur.

Birleşik tedavinin olumsuz etkileri de vardır. Örneğin antagonizma (menenjitte penicillin+tetracycline kombinasyonu; cefoxitin+imipenem: kromozomal aracılıklı beta laktamazların indüksiyonu veya derepresyonu), dirençli bakterilerle kolonizasyon ve infeksiyon gelişim riski artışı, toksisite artışı, fiyat artışı olumsuz etkilere örnektir.

Parenteral yolla verilecek hiç bir antibiyotiği(özellikle aminoglikozitleri) birleştirerek aynı anda vermek gerektiği her zaman hatırdta tutulmalıdır.

Tedavi esnasında dikkate alınması gereken önemli konak faktörleri var mıdır? Konak özellikleri açısından yaş, gebelik, bağışıklık durumu, böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği varlığı ve genetik özellikler dikkate alınır.

Yenidoğanlarda chloramphenicol, sulfonamidler kullanılmaz ve antibiyotik dozları kendine özgüdür. Sekiz yaş altında tetrasiklinler(diş gelişimi üzerine olumsuz etki), 18 yaş altında kinolonlar(kıkırdak gelişimi üzerine olumsuz etki) kullanılmaz. Yaşlılarda başka ilaçların birlikte kullanım olasılığı arttığından toksisite daha bir önem kazanır. Ayrıca her yaşta günlük dozu daha az olan ilaçlar için uyum daha iyidir.

Gebelerde ve emziren annelerde değişik antibiyotikler (tetrasiklinler, chloramphenicol, sulfonamidler,

kinolonlar) zorunluluk olmadıkça kullanılmaz (Tablo 16.6); gebelikte kullanımı riski konusunda ABD'deki FDA adlı kuruluş antimikrobikleri A, B (penisilinler sefalosporinler, beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler, clindamycin, erythromycin/azithromycin, C (imipenem, chloramphenicol, clarithromycin, kinolonlar, sulfonamidler, vancomycin, İNH-rifampin-pyrazinamide) D (aminoglikozitler, tetrasiklinler) ve X kategorisinde değerlendirmektedir. Kesin emniyetli olan (grup A) antibiyotik yoktur.

Bağışıklığı baskılanmış konakta (febril nötropeni, AIDS) ve ciddi infeksiyonlarda (menenjit, sepsis, endokardit) antibiyotikleri seçerken bakterisid (beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozitler, glikopeptidler, kinolonlar, metronidazol) olanlar bakteriositatikle (makrolidler, clindamycin, tetrasiklinler, sulfonamidler) tercih edilmelidir.

Böbrek fonksiyonu ve karaciğer fonksiyonu antibiyotik seçimini ve dozları etkiler. Antibiyotiklerin atılım yolları (Tablo 16.7) ilgili organların yetmezliğinde dikkate alınmalıdır. Yaşlılarda üre ve kreatinin değerleri normal olsa bile antibiyotik dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır; aksi takdirde toksisite olasılığı artar. Böbrek yetmezliği olanlarda antibiyotiklerin dozu ve verilme aralığı kreatinin klirensine göre ayarlanır ve kreatinin düzeyleri 2-4 gün aralarla takip edilir. Böbrek yetersizliklerinde aminoglikozidlerin, cefoperazon dışındaki sefalosporinlerin, penisilinlerin ve diğer betalaktam antibiyotiklerinin doxycyclin dışındaki tetrasiklinlerin ve benzerlerinin serum dokümanları yükselir, serum ve dokümandaki yarı ömürleri uzar, toksik etkileri artar.

GFR ölçümü öncesinde aşağıdaki formüle göre kreatinin klirensi hesaplanıp antibiyotiğin dozu ve verilme aralığı belirlenir.

GFR: $Ağırlık(kg) \times (140 - yaş) / 72 \times serum \text{ kreatinin}(mg/dl)$ (kadın için sonuç 0.85 ile çarpılır).

Karaciğer yetmezliğinde karaciğer yoluyla atılan antimikrobikleri kullanırken dikkatli olunmalıdır. Gerçi, böbrek yetmezliği düzeyini belirleyen kreatinin klirensi gibi karaciğer yetmezliğini belirleyen somut bir izlem ölçütü yoktur (protrombin zamanı uzaması bir fikir verebilir). Karaciğer yetersizliklerinde sefalosporinlerden cefoperazonun, tetrasiklinlerden doxycyclinin, makrolidlerin, linkozamidlerin, penisilinlerden nafcillinin, rifamisinlerin, chloramphenicolun vücuttan uzaklaştırılması gecikir. Sirozlu hastalarda beta-laktam kullanımı lökopeni, aminoglikozit kullanımı nefrotoksisite riskini artırır.

Genetik özellikler de antibiyotik seçimini etkiler. Örneğin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda sulfonamid ve nitrofurantoin kullanımı sonrasında hemoliz olabilir.

Antibiyotikler hangi yoldan kullanılmalıdır? Antibiyotikler ağız, kas içi, ven içi ve bazende intratekal yolla kullanılır.

Hafif veya orta seyirli infeksiyonlarda veya ağır seyirli infeksiyonlarda belli bir düzelmeden sonra antibiyotikler oral yoldan kullanılır. Biyoyararlanımı iyi olan antibiyotiklerin uygun durumda oral kullanımı tercih edilir. Ağızdan alınan antibiyotiklerin aç veya tok alınması, emilimi engelleyen gıda veya ilaçlar (antiasit) kullanım esnasında dikkate alınır.

Uygulanacak antibiyotik 5 ml veya daha azsa ve hastada emilimi azaltan bir durum yoksa (şok gibi) kas içi uygulama yapılabilir.

Bağışıklık yetmezliği olan hastalarda (febril nötropeni, organ nakli geçiren hastalar vb) antimikrobik sağaltım yeterli kan düzeyi sağlamak için mutlaka İV

Tablo 16.6 Gebelikte antimikrobiklerin kullanımı

Kullanımı uygun olanlar	Kullanımı dikkat gerektirenler	Kullanılmaması gerekenler
Penisilinler (ticarcillin hariç)	Aminoglikozitler	Chloramphenicol
Sefalosporinler	Vancomycin	Erythromycin estolat
Beta-laktamaz inhibitörleri	Clindamycin	Tetrasiklinler
Aztreonam	Clarithromycin	Fluorokinolonlar
Meropenem	İmipenem	Sulfonamidler
Erythromycin (baz/stearat)	Trimethoprim	Ethionamid
Azithromycin	Nitrofurantoin	
Amphotericin B	Anti-tüberküloz ilaçlar (İNH, rifampicin, pyrazinamid)	
Niclosamide	Fluconazole/itraconazole	
Acyclovir/valacyclovir	Albendazole/mebendazole	
	Lamivudine	

Tablo 16.7 Antibiyotiklerin atılım yolları

Öncelikle böbrek yoluyla atılanlar	Öncelikle karaciğer yoluyla atılanlar
Aminoglikozitler	Nafcillin
Beta-laktamlar (bir kaçı hariç)	Cefoperazon
Vancomycin	Chloramphenicol
Tetracycline	Clindamycin
Trimethoprim	Erythromycin
Fluorokinolonlar	Rifampin
	Sulfamethoxazole
	Metronidazole
	INH, pyrazinamid
	Fluconazole, itraconazole

yolla yapılmalıdır. Ciddi infeksiyonlarda daha iyi bir bakterisidal aktivite için zaman bağımlı bakterisidal aktivite gösteren beta-laktam antibiyotiklerin sürekli infüzyonla verilmesi yeğlenebilir. Bunun aksine konsantrasyon bağımlı bakterisidal etkili kinolonlar ve aminoglikozitler bir kerede yüksek dozda verilmesi uygundur. Damar içine uygulanacak ilaçların bolus veya infüzyonla mı verileceği üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılır.

Uygulanacak antibiyotiklerin uygun şartlarda saklanması, uygun sıvılarda çözünmesi ve ilaç etkileşmelerine dikkat etmek tedavinin başarısı için şarttır. Örneğin aminoglikozitler başka bir antibiyotikle karıştırılarak uygulanmamalı, genelde her hangi bir antibiyotik başka bir antibiyotik veya vitaminle karıştırılmamalıdır. İnfüzyonla verilecek antibiyotiklerin izotonik sodyum klorür veya %5 dekstroz gibi sıvılar içinde verilmesi ve infüze edilen antibiyotiklerin tuz(sodyum, potasyum) içeriğinin dikkate alınması gereklidir.

Antibiyotiğin uygun dozu nedir? Antibiyotikler infeksiyonun yeri, kişinin yaş ve kilosu dikkate alınarak mutlaka uygun dozda verilmelidir. Antibiyotiklerin uygun dozda verilmesi yan etki, süperinfeksiyon gelişim riski ve tedavi maliyetleri üzerinde etkilidir. Verilecek doz ve doz aralığı farmakolojik parametreler düşünülerek ayarlanmalıdır. Endokardit, pürülan menenjit ve osteomyelitte antibiyotikler yüksek dozlarda kullanılır. Sulbactam-ampicillin öral formunun günde iki kez uygulanması dozun yanlış uygulanmasının örneklerinden biridir. Günde tek doz kullanıma uygun antimikrobikler (ceftriaxon, cefixime; yeni makrolidler: azithromycin, roxithromycin; uzun yarı ömürlü kinolonlar: levofloxacin, gatifloacin; doxycycline) hasta uyumunu artırır. Aminoglikozit antibiyotiklerin tek doz uygulanması (toplam doz bir kerede verilir) uyumu

artırdığı gibi, toksik etkileri azaltıcı etki gösterir. Antibiyotik verilen hastalarda böbrek yetmezliği veya ağır karaciğer yetmezliği varsa doz ayarlanması yapılır (yukarıya bakınız). Karaciğer veya böbrek yetmezliğinde serum doruk noktaları yükselen, yarı ömürleri uzayan ve toksik etki oluşturma olasılığı artan antibiyotiklerin dozları ve doz aralıkları yeniden düzenlenmelidir.

Kültür sonuçlarından sonra başlanılmış olan antibiyotik değiştirilmeli midir? Antibiyotiğin etkinliğini izlemenin en ucuz yolu alınan klinik yanıtıdır. Klinik yanıtın makul bir sürede gerçekleşmesini beklemek akılcı yaklaşımdır. Antibiyotiklerin klinik ve bakteriyolojik etkinliği tutulan sisteme göre bir kaç günde açığa çıkar. Antibiyotik kullanımı sonrasında hasta daha kötüye gitmediği takdirde bazı semptomların devam etmesi antibiyotik değişimi için gerekçe olamaz. Örneğin lobar pnömonide ateşin 5 gün kadar devam edebileceği bilinmeli, gereksiz antibiyotik değiştirme yanışına düşülmemelidir. Kültür sonuçlarına göre, başlandıktan daha dar spektrumlu bir antibiyotik etkiliyse veya daha az toksik bir seçenek varsa bunlar tercih edilmelidir. İn vitro ve in vivo sonuçların farklı olabileceği dikkate alınmalıdır. Örneğin in vitro etkili olsa bile aminoglikozitler *Salmonella*, *Shigella* ve streptokok infeksiyonlarında; clindamycin *Fusobacterium* spp, *Clostridium* spp, enterokok ve *Listeria* infeksiyonlarında; trimethoprim-sulfamethoxazole *Klebsiella* ve enterokok infeksiyonlarında; birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonlarında; 3.4. kuşak sefalosporinler enterokok ve *Listeria* infeksiyonlarında; glikopeptidler, minocyclin, quinopristin/dalfopristin ve linezolidler dışındaki antimikrobikler methicilline dirençli *S.aureus* infeksiyonlarında (tek başlarına) kullanılmamalıdır.

Antimikrobik tedavinin uygun süresi nedir? Uzun süreli tedavi esnasında direnç gelişimi olası mıdır, klinik yanıt alınmayan hastada ne yapılmalıdır? Antibiyotikler uygun etki ve direnç gelişimini önleme açısından belirlenen bir süreyle verilmelidir. Genel olarak bakteri infeksiyonlarında 1-2 haftalık tedavi yeterlidir (streptokoksik farenjitte 10 gün, akut sinüzitte 10-14 gün, akut otit mediada 7-10 gün, pnömokoksik pnömonide 7-10 gün, *M.pneumoniae* pnömonisinde 14 gün, basilli dizanteride 3-5 gün, peritonitte 10-14 gün, sistitte 3 gün, pyelonefritte 10-14 gün). İmmunitesi bozulmuşlarda (SLE, alkolik karaciğer hastalığı, nötropeni, splenektomili hasta, DM) hastaya göre bu süreler gereğinde daha da uzatılabilir. Bazı infeksiyonlarda tedavi süresi daha uzundur: lenfogranuloma venorum: 3 hafta, akut bak-

teri endokarditi:6 hafta, kronik prostatit ve akciğer absesi :3 ay; akciğer tüberkülozu, aktinomikoz ve nokardiyo en az 6 ay tedavi gerektirir.

Parenteral başlanan antibiyotik tedavisi hastanın kınığı düzelmeye başladıktan sonra uygun bir oral antibiyotiğe değiştirilebilir(ardışık tedavi).

Antibiyotiklere karşı mikroorganizmalar değişik mekanizmalarla direnç geliştirmektedir(ilacı inaktive eden enzim yapımı:beta-laktamaz, aminoglikozid modifiye edici enzimler; hedefin değişimi sonucu yeterli bağlanamama:penisilin bağlayan protein, DNA giraz mutasyonu, rRNA metilasyonu ; ilaca karşı geçirgenlikte azalma:membran porin kaybı; alınan antibiyotiğin dışarı atılması:"efflux"). Direnç genellikle hastanede kazanılan infeksiyon etkenlerinde önemli bir sorun olmakla beraber, toplum kökenleri de değişik antibiyotiklere direnç kazanmaktadır. Günümüzde direnç sorunu yaşanmayan etken hemen hemen kalmamış gibidir. Üstelik çoğul dirençlilik bir yana kullanımdaki tüm antibiyotiklere dirençli kökenler gündemdedir. Bugün hastanelerimizde stafilokların methicilline karşı direnci %50-80lere ulaşmış, toplumda bile methicilline dirençli kökenler görülmeğe başlamıştır.

Antibiyotik tedavisine cevapsızlık durumunda hasta yeniden değerlendirilmeli ve tanı yanlışlığı(viral infeksiyon, infeksiyon dışı nedenler-alttaki hastalık, ilaç ateşi), uygun olmayan antibiyotik seçimi (*S.pyogenes* farenjitinde kotimoksazol, enterokok infeksiyonunda kotrimoksazol veya sefalosporin, *Salmonella* infeksiyonunda aminoglikozit, *Listeria* infeksiyonunda sefalosporin), yetersiz doz veya uygun olmayan verilmiş yolu, etkenin önceden veya tedavi sırasında direnç kazanmış olması (*Pseudomonas* spp, *Mycobacterium*), infeksiyon bölgesine penetrasyon sorunu, cerrahi infeksiyon varlığı(abses), yabancı cisim varlığı(damar içi kateter, eklem protezi, yapay kalp kapağı), süperinfeksiyon, hasta uyumunun olmaması vb durumlar düşünülmeli ve gereken yapılmalıdır.

"Akılcı antibiyotik kullanımı", doğru bir klinik tanı, onlarca antibiyotik arasından en uygununun seçimi, uygun doz ve yolun kullanılması, toksisite, süperinfeksiyon, direnç gelişiminin izlenmesi gibi karmaşık bir süreci idare etme sanatıdır.

Penisilinler

Penicillin, 1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedildikten sonra Florey ve arkadaşları tarafından 1939'da saflaştırılıp, 1941'de klinikte kullanılmaya başlandı. II. Dünya savaşı yıllarında benzylicillin yaygın şekilde kullanıldı. 1950'li yıllarda penisilina dirençli penisilinler, 1960'li yıllarda aminopenisilinler,

karboksipenisilinler ve üreidopenisilinler ve sonraki yıllarda beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler geliştirildi.

Yapı Penicillin grubu antibiyotiklerin temel kimya yapısı, bir beta-laktam halkası, bir thiazolidine halkası ve bir yan zincirden oluşur. Beta-laktam ve thiazolidine halkasının oluşturduğu yapı 6-aminopenisilanik asid adını alır ve esasen tüm penisilinler 6-APA türevidir. Thiazolidine halkasına bir karboksil, beta-laktam halkasına bir amin grubu bağlanır. Bu yapının bütünlüğünün bozulmamış olması antibakteriyel etki için gereklidir. Bu yapıda antibakteriyel etkiyi beta laktam halkası sağlar. Amino acyl yan zincirindeki değişiklikler ise spektrum, absorpsiyon ve beta-laktamaz duyarlılığı gibi antibakteriyel etki spektrumunu ve farmakolojik özellikleri belirler.

Etki Mekanizmaları Penisilinler bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir. Etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte bakteri üremesi ve gelişimi için esas olan hücre duvarı sentezini etkilerler. Penicillin grubu antibiyotikler aktif olarak bölünen bakterilerde hücre duvarı yapımında katkıda bulunan bazı enzimleri inhibe ederler. Hücre duvarı altında yerleşmiş ve peptidoglikan hücre duvarındaki peptid zincirleri arasında çapraz bağları oluşturan enzimler (transpeptidazlar, karboksipeptidazlar, endopeptidazlar) olan penisilin bağlayan proteinlere(PBP) bağlanarak bakteri hücre duvarı yapımının üç basamağından sonuncusu olan transpeptidasyonu inhibe edip normal peptidoglikan çatının yapımını önlerler. Ayrıca, penicillin grubu antibiyotikler, bakterilerin endojen otolitik sistemini (murein hidrolazlar) aktive edip hücre lizisi ve ölümünü başlatırlar.

Gram pozitif ve gram negatif bakteriler arasında PBP'lerin sayısı(gram pozitiflerde 3-5, gram negatiflerde 7-10) ve miktarca farklı oluşu ve penicillin'lerin PBP lere afinitesinin farklı oluşu aktivite spektrumunun ve etkinin farklı oluşunu izah eder. Ayrıca gram pozitif bakterilerde lipid dış membran olmayışı (gram negatiflerde dış membran ve porin denen protein kanalları mevcut) antibiyotiklerin bakteriye ulaşımını farklılaştırır. Bazı PBP'lere bağlanma hücre ölümüne, diğer bazılarına bağlanma hücre morfolojisinin değişimine neden olur. PBP 1A, 1B, 2 ve 3'e bağlanma bakterisidal etkiliyken, PBP 4, 5 ve 6'ya bağlanma öldürücü değildir.

Direnç Mekanizmaları Günümüzde gerek toplum gerek hastane kökenlerinde penicillin grubu antibiyotiklere karşı önemli oranda direnç gelişmiş durumda-

dır. Dirençten doğal dirençli kökenlerin sorumlu olmasının yanında esas sorun yaygın, uygunsuz antibiyotik kullanımının oluşturduğu seçici baskıya bağlı kazanılmış direnç gelişimidir. Direnç coğrafi bölgeler arasında hatta aynı hastanenin farkı birimleri arasında değişkenlik gösterebilir.

Penicillin grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminden, 1)enzimatik yıkım(beta-laktamaz yapımı), 2)hücre duvarından penetrasyon azalması(gram negatiflerde porinlerden geçememe), 3)PBP hedef molekülünde değişiklik, 4)aktif dışarı pompalama(efflux), 5)otolitik enzimlerin olmayışı sorumlu olabilir. Bazen aynı bakteride bu mekanizmalardan birden fazlası aynı anda bulunabilir.

1. Gram pozitif ve negatif bakterilerde en sık görülen direnç, beta-laktamaz yapımına bağlıdır; beta-laktamaz yapımı plazmid veya kromozom aracılıklı olabilir. Yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle bunları da etkisiz kılan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar saptanmıştır. Bu tip beta-laktamazlar *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* gibi bakteriler tarafından salınır. Beta-laktamazlar substrat özgüllüğü farkı ve diğer bazı özelliklerine göre sınıflanırlar. Pratikte en sık Bush ve Richmond-Sykes sınıflandırması kullanılır. Beta laktamaz, beta-laktam halkasını hidrolitik olarak bozup (beta-laktam halkasının siklik amid bağı koparıp halkayı parçalarlar) penicillin'in etkisini yok eder. Penisilinazlar, gram pozitif bakterilerde hücre dışına salınır; gram negatiflerde periplazmik aralıkta bulunurlar. Plazmid aracılıklı beta-laktamazların bakteri türleri arasında yayılabilme özelliği toplum sağlığı açısından önemlidir. Örneğin TEM-1 beta-laktamazı Enterobacteriaceae üyeleri, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae* arasında, stafilokok penisilinazı *Enterococcus faecalis*'e yayılabilir.

2. Gram negatif bakterilere antibiyotiğin etkili olması için hücre dışı membranında bulunan porinlerden geçmelidir. Porinlerden geçişte antibiyotiğin moleküller büyüklüğü, hidrofilitesi ve elektrik yükü önemlidir. Dirençte porinlerin sayısında veya geçirgenliğinde azalma söz konusudur.

3. Penisilinlerin hedef molekülü olan PBP'lerde kromozomal mutasyona bağlı değişim dirençten sorumlu diğer bir mekanizmadır. Beta-laktam antibiyotiklerin afinitesinin daha az olduğu değişmiş PBP yapımı farklı bakteri türlerinin PBP genleri arasındaki homolog rekombinasyonla kazanılır. Örneğin Stafiloklarda PBP2 yerine beta-laktam antibiyotiklere daha az afinite gösteren PBP2a yapımı(mec A geni tarafından kodlanır) methicilline karşı direnç gelişimine neden olur. *Streptococcus pneumoniae*, beta-laktamaz yap-

mayan *H.influenzae* ve *N.gonorrhoeae* de penicilline direnç gelişmesi de PBP değişimine bağlıdır.

4. Antibiyotikleri etki edecekleri yere etki edemeden uzaklaştıran aktif efluks(dışarı pompalama) sistemi dirençten sorumlu diğer bir mekanizmadır. Aktif efluks mekanizması *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *N.gonorrhoeae*'de önemlidir.

5. Penicillin grubu antibiyotiklerle bakterilerin öldürülememesinin bir diğer mekanizması tolerans denilen olaydır. Tolerans, bakteriyi öldürmek için gerekli antibiyotik yoğunluğunun bakteriyi inhibe edebilen miktardan 16 kat veya daha fazla olmasıdır(MBK/MİK>16). Tolerans penicillin'ler tarafından tetiklenen otolitik aktivitenin azalması veya ortadan kalkması sonucudur. Stafilokok, streptokok, enterokok ve *Listeria monocytogenes* kökenlerinde tolerans saptanabilmektedir. Tolerans gösteren bakteriler penicillin tedavisine daha az veya daha geç cevap verirler.

Antimikrobiyal Aktivite ve Sınıflama Penicillin grubu antibiyotikler, antimikrobiyal aktivitelerine göre beş grupta sınıflandırılabilirler (Tablo 16.8): 1. Doğal penisilinler, 2. penisilinaza dirençli penisilinler, 3. aminopenisilinler, 4. üreidopenisilinler, 5. karboksipenisilinler..

Penicillin grubu antibiyotiklerin beta-laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmesiyle elde edilen bileşikler altıncı bir grup olarak ele alınabilir, ama bu grup ayrı olarak ele alınacaktır.

Doğal penisilinler: Penicillin G(benzypenicillin) bu ailenin ana üyesidir ve doğrudan *Penicillium crysogenum*'dan fermentasyonla elde edilir. Diğer üye penicillin V, penicillin G'nin bir türevidir.

Penicillin G, beta-laktamaz yapmayan gram-pozitif aerop ve anaerop koklar(*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, viridans streptokoklar, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), anaeroplara (*Clostridium* spp-*C.difficile* hariç-, *Actinomyces* spp, *Fusobacterium nucleatum* -"F.varium ve F.mortiferum penicillin G'ye dirençli"-) üzerine etkilidir. Enterokoklara karşı öldürücü etkisi yoktur. PBP'lerde mutasyonel değişim sonucu pnömokok, enterokok, stafilokok kökenlerinde penicillinlere direnç gelişimi söz konusudur. *Bacillus anthracis* üzerine etkilidir.

Gram negatif aerop bakterilerden az sayıda mikroorganizma üzerine etkilidir: *Neisseria meningitidis* ve betalaktamaz yapmayan *N.gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*.

Tablo.16.8 Penisilinler:sınıflandırma, kullanım yolu ve dozlar

Sınıf	Jenerik isim	Kullanım yolu ve doz (erişkin için)
Doğal penisilinler	Penicillin G (benzylpenicillin)	4-20 milyon Ü/gün, iv devamlı infüzyon
	Penicillin G procaine	800.000 ÜX2, im
	Penicillin G benzathine	1.2 -2.4 milyon Ü, tek doz, im
	Penicillin V (phenoxymethyl penicillin)	0.25-0.5 gX3-4, oral
Penisilinaza dirençli penisilinler	Methicillin	1-3 gX4-6, im/iv(kullanımda değil)
	Nafcillin	1-2 g X4-6, im/iv
	Isoxazolyl penisilinler	
	Cloxacillin	0.25-0.5 g X4, oral
	Dicloxacillin	0.125-0.5 gX4, oral
	Flucloxacillin	0.25-0.5 gX4 oral, 1-2 gX6 iv
Aminopenisilinler	Oxacillin	1-2 gX6 iv/im
	Ampicillin	0.25-1gX4 oral, 40-50 mg/kgX4 iv, im
	Amoxicillin	0.25-0.5g x3, oral
	Bacampicillin	0.4-0.8 gX2, oral
Üreidopenisilinler	Azlocillin	3gX4-6, iv/im
	Mezlocillin	3gX4-6, iv/im
	Piperacillin	3-4 g X4-6, iv/im
Karboksipenisilinler	Indanylcarbenicillin	0.5-1 gX4, oral
	Carbenicillin	3-9 gX4, iv/im
	Ticarcillin	3-4 gX4-6, iv,im

Doğal penisilinler *Treponema pallidum* ve *Leptospira* üzerine mükemmel etkinliğe sahiptir.

Oral kullanılabilen tek doğal penisilin olan, penicillin V'nin etki spektrumu penicillin G'ye benzer, ama anaerob bakteriler ve *Neisseria* üzerine etkisi penicillin G den daha zayıftır, bunların yaptığı infeksiyonlarda kullanılmaz. Günlük uygulamada *Staphylococcus* spp ve *N.gonorrhoeae* infeksiyonlarının tedavisinde doğal penisilinler kullanılmaz.

Penisilinaza dirençli penisilinler (antistafilokoksik penisilinler): Penicillin bileşiğine isoxazolyl yan zinciri eklenen bileşikleridir ve *S.aureus* tarafından sentezlenen beta-laktamazların hidrolizine dirençlidirler. Penicilline dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* infeksiyonlarında ilk seçenek antibiyotiklerdir. Günümüzde özellikle hastanelerde ve son yıllarda toplumda olmak üzere methicilline önemli oranda direnç gelişmiş olması bu grup antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamıştır. Methicilline dirençli stafilokok infeksiyonlarında in vitro etkili saptansa bile hiç bir beta-laktam antibiyotik kullanılmaz. Streptokoklara karşı etkili olmakla birlikte bu etki doğal penisilinlerden daha zayıftır. *Neisseria* cinsi bakterilere ve anaeroplara etkisizdirler.

Aminopenisilinler: Ana penicillin bileşiğine bir amino grubunun eklenmesiyle sentezlenirler. Stafilokoksik penisilinaza dayanıksızdırlar, ama bazı gram negatif-

lerin beta-laktamazlarına stabildirler. Ampicillin, penicillin G ye göre *Enterococcus* spp ve *Listeria monocytogenes*'e daha aktiftir. Bununla birlikte *S.pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Neisseria* spp ve *Clostridium*'lara daha az etkilidir. Bu grup antibiyotiklerin gram negatif etki spektrumları genişlemiştir. Hücre duvarından daha iyi geçtiklerinden aminopenisilinler, *Neisseria* spp, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ve *Salmonella* spp, *Shigella* spp gibi gram-negatif bakterilerden direnç göstermeyenlere etkilidirler. Aminopenisilinler bu bakterilerce salınan betalaktamaz enzimi tarafından inaktive edilir. Gelişen direnç nedeniyle bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde artık ilk tercih edilen antibiyotik değildiler.

Karboksipenisilinler: Yan zincir olarak bir carboxyl grubunun penicillin temel bileşiğinde bulunduğu gruptur. Hücre duvarından geçirgenlikleri artmış olduğundan gram negatif bakterilerden daha fazlasına etki gösterirler. Aminopenisilinlerin etkilediği gram negatifler dışında *Enterobacter*, *Providencia*, *Morganella*, indol pozitif *Proteus* ve *Pseudomonas aeruginosa* etkili olduğu bakterilerdir. *P.aeruginosa* üzerine ticarcillin carbenicillinden in vitro olarak 2-4 kat daha etkilidir. *Klebsiella* ve *Serratia* üzerine genellikle etkili değildir. Ampicillinin aksine PBP'lerine bağlanması iyi olmadığından *Enterococcus* spp üzerine daha az etkilidir. Beta-laktamaz yapan mikroorganizmalar üzerine etkili değildir.

Üreidopenisilinler: Acyl yan zincir adaptasyonu ile ampicillinden elde edilen semisentetik penisilinlerdir. Ampicillin bileşiminde yan zincir olarak ureido grup gelmesiyle azlocillin ve mezlocillin, ureidogrup ve piperazine eklenmesiyle piperacillin elde edilir. Hem gram negatif hücre duvarından iyi geçmeleri, hem de PBP'lere afinitelerinin yüksek oluşu nedeniyle etki spektrumları diğer penisillin grubu antibiyotiklerden daha geniştir. İn vitro olarak, streptokoklar, enterokoklar, Enterobacteriaceae üyelerinin çoğu (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* dahil), *Pseudomonas* ve anaeroplara (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Clostridium Peptostreptococcus*) üzerine etkilidir. Gram negatif etki piperacillin ve mezlocillinde azlocillinden daha fazladır. *Pseudomonas*'a en etkili piperacillindir. Günümüzde Enterobacteriaceae üyelerinde bu grup antibiyotiklere direnç bölgelere göre değişmekle beraber bazı yerlerde % 20-40'i aşmıştır. Streptokoklara ve enterokoklara etkisi doğal penisillin ve ampicillinden daha azdır. Beta-laktamaz oluşturan stafilkoklar veya *H.influezaea*'ye etkili değildir.

Farmakolojik Özellikler Penisillin grubu antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri arasında önemli farklar vardır (Tablo 16.9).

Mide asiditesi penisillin G, methicillin, carboxypenisillin ve ureidopenisillin grubu antibiyotikleri tahrip eder, bu nedenle oral kullanılamazlar. Mide asidinden etkilenmeyen penisillinler (penisillin V, cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, ampicillin, amoxicillin,

carbenicillin'in indanyl ester formu) duodenumdan emilip, serum tepe seviyesine 1-2 saat içinde ulaşırlar. Nafcillin'in aside dayanıklılığı orta seviyededir.

Penisillinlerin oral emilimleri %0-90 arasındadır. Ampicillin'in %30-60 kadarı absore olur; cloxacillin, dicloxacillin, penisillin V, amoxicillin daha iyi emilir; nafcillinin oral emilimi değişkendir.

Gıdalar, oral alınabilen penisillin grubu antibiyotiklerin çoğunun absorpsiyonunu azaltır; bu nedenle aç veya yemekten iki saat sonra verilirler. Gıdalar penisillin V, amoxicillin ve indanyl carbenicillinin emilimini fazla etkilemez.

Parenteral uygulama sonrasında kısa sürede serum tepe değerlerine ulaşırlar; kas içi uygulamalarda serum tepe değeri damar içi uygulamalara göre daha düşük olduğundan bazı mikroorganizmaların tedavisinde yetersiz kalabilir.

Procain penisillin İM uygulama sonrasında yavaş, benzathine penisillin daha da yavaş emilir. Procain penisillin 12 saat süreyle, benzathine penisillin ise 15-30 gün boyunca yeterli serum düzeyi sağlar. Asidik, irritan yapıda olduklarından İM uygulama yerinde ağrı yaparlar ve yanlılık sonucu sinir üzerine injekte edilirse geçici sinir disfonksiyonu yaparlar. Ayrıca çoğu günde 4-6 kez uygulandığından İM uygulama genel olarak pratik değildir.

Karboksipenisilinler ve ureidopenisilinler ağız yoluyla kullanılıncaya emilmediklerinden parenteral yolla kullanılırlar.

Tablo 16.9 Penisillinlerin farmakokinetik özellikleri

Antibiyotik	Aside dayanıklılık	Proteine bağlanma %	Serum tepe düzeyi (mg/L)		Atılım yolu	Yarılanma ömrü (saat)	
			po 500 mg	iv 1 g		Normal ml/dak)**	KKI(<10)
Penisillin G	Hayır	60	2	60*	Böbrek	0.5	5
Penisillin V	Evet	78	5	-	Böbrek	0.5	4
Methicillin	Hayır	37	-	100	Böbrek	0.5	4
Nafcillin	Zayıf	89	4	160	Böbrek+karaciğer	0.5	1
Oxacillin	Evet	93	6	200	Böbrek+karaciğer	0.4	1
Cloxacillin	Evet	94	12	200	Böbrek+karaciğer	0.4	1
Dicloxacillin	Evet	97	15	-	Böbrek+karaciğer	0.7	1.5
Ampicillin	Evet	18	3.5	100	Böbrek	1	10
Amoxicillin	Evet	17	8	100	Böbrek	0.9	10
Bacampicillin	Evet	-	10	-	Böbrek	1	10
Carbenicillin	Hayır	47	5*	170	Böbrek	1.1	15
Ticarillin	Hayır	45	-	170	Böbrek	1.2	15
Azlocillin	Hayır	40	-	220	Böbrek+karaciğer	1	5
Mezlocillin	Hayır	35	-	200	Böbrek+karaciğer	1	4
Piperacillin	Hayır	50	-	200	Böbrek+karaciğer	1	4

*-aside dayanıklı indanyl ester olarak kullanılıncaya, **KKI:kreatinin klirensi

Serum proteinlerine değişik oranlarda(%17-97) bağlanırlar. Örneğin penicillin G %50, aminopenicillinler %15, dicloxacillin %97 bağlanır. Penicillinlerin vücutta dağılımı moleküler yapı ve proteine bağlanma oranıyla ilişkilidir. Proteinlere fazla bağlananlar, daha düşük doku konsantrasyonu gösterirler.

Serum ve dokularda(akciğer, karaciğer, böbrek, kas, kemik) konsantrasyon iyidir. İnflamasyon durumlarında orta kulak, plevra-periton-sinovyal sıvılar ve abselere yeterince penetre olurlar; beyin omurilik sıvısı (BOS), göz, prostat, süt, tükrük, ter ve solunum yolu salgılarına çok daha düşük miktarlarda geçiş olur. BOS'a inflamasyon yoksa çok az geçerler(serum yoğunluğunun %0.5-2 si), halbuki meninkslerin inflamasyonu halinde bu oran %5-20'ye ulaşabilir. Lipidde iyi çözümediklerinden penicillinlerin hücre içine geçişi iyi değildir.

Penicillin'ler minimal düzeyde metabolize edilip, çoğu glomeruler filtrasyon ve tubuler sekresyonla böbrek yoluyla atılır; karaciğerle de atılanlar vardır. Nafcillin, oxacillin, penicillin V %50 oranında metabolize edilip safra ile atılır.

Penicillin'lerin atılımı hızlıdır ve yarı ömür 30-80 dakikadır. Serum yarılanma ömrü kısadır: penicillin G 30 dak, genişlemiş spektrumlu penicillinler 60-80 dakikadır. Kısa yarı ömürlerinden dolayı penicillinlerin uygulama araları genellikle her 4 saatte bir gibidir. Probenecid penicillin'lerin tubuler sekresyonunu inhibe edip, böbrekle atılmalarını azaltır ve dolayısıyla serum yarı ömürleri süresini artırır. Probenecidin betalaktamazların etki eden miktarını artıran başka mekanizmalar da vardır. Probenecid ülkemizde yoktur.

Kreatinin klirensi 10/ml dak. üzerinde olan durumlarda önemli doz ayarlanması gerekli değildir(ticarcillin, carbenicillin hariç). Yeni doğanlarda tubuler sekresyon fonksiyonu tam gelişmediğinden doz azaltma konusu daha bir önem taşır. Penicillinler(penisilinaza dirençli penicillin'ler hariç) hem periton diyalizi hem de hemodiyalizle uzaklaştırılır. Hemodiyaliz sondasında penicillin G, ampicillin, amoxicillin, ticarcillin, azlocillin, mezlocillin ve piperacillin ek dozları verilmelidir, ama nafcillin veya isoxazolyl penicillinler için buna gerek yoktur. Periton diyalizi sonrasında ticarcillin ve carbenicillin dozu ayarlanmalıdır.

Penicillinlerin karaciğer yoluyla atılımı nafcillin, oxacillin ve ureidopenisilinler hariç minimal düzeydedir. Penicillinlerin çoğu aktif olarak safraya atıldığından buradaki miktarları seruma göre fazladır: penicillin G, ampicillin, ve amoxicillin 10 kat, nafcillin ve oxacillin ve mezlocillin seruma göre safrada 100 kat fazla miktarda bulunur. Nafcillin ve oxacillin'in safra yoluyla atılım miktarları fazla olduğundan böbrek yet-

mezliğinde doz ayarlaması gerektirmezler. Uredopenisilinlerin safra yoluyla atılım oranı %20-30 olup, böbrek yetmezliğinde dozları ayarlanmalıdır. Safra yolları tıkanıklığında penicillinlerin safradaki miktarları belirgin olarak azalır.

Penicillinler fazla metabolize olmamakla birlikte, azda olsa oluşan parçalanma ürünleri(penicilloyl ve pencillenci acid) hipersensitivite oluşturma açısından önem taşır.

Penicillin G'nin potasyum tuzunda 1 milyon ünitede 1.7 mEq potasyum veya 2 mEq sodyum bulunduğu kalp ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda her zaman akılda bulundurulmalıdır.

Klinik Kullanım ve Doz Penicillin grubu antibiyotikler, klinikte duyarlı bakterilerle (Tablo 16.10) oluşan üst solunum yolu infeksiyonları(farenjit, akut sinüzit, otit media), alt solunum yolu infeksiyonları, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, merkezi sinir sistemi infeksiyonları(menenjit, beyin absesi), idrar yolu infeksiyonları, cinsel temasla bulaşan infeksiyonlar, obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlar, kemik ve eklem infeksiyonları, barsak infeksiyonları, karın içi infeksiyonlar, safra yolları infeksiyonları, infektif endokardit, sepsis, nötropenik ateşte kullanılırlar. Penicillinler kullanım yolu ve erişkin dozları Tablo 16.8'de gösterilmiştir.

Doğal penisilinler: *Streptococcus pyogenes*, penicillin'e duyarlı *Streptococcus pneumoniae*, ve enterokok infeksiyonları tedavisinde halen seçkin ilaçtır. Pnömoniklarda son yıllarda penicilline karşı gelişen direnç oranlarının artması nedeniyle bu bakteriyle oluşan menenjitlerde ampirik kullanımını ortadan kaldırmıştır. Duyarlı mikroorganizmalarla(meningokok, viridans streptokok) oluşan endokardit ve menenjit tedavisinde iv uygulanır. Devamlı infüzyonla 12-20 milyon U/gün uygulama yüksek düzeyde sürekli serum seviyeleri temin eder. Klinik kullanım esnasında ampullerin içerdiği sodyum ve potasyum dikkate alınmalıdır. Sifiliz'de her evrede ilk seçilecek ilaç penicillin G'dir. Anaerobik bakteriler veya *S. agalactiae*'ye bağlı puerperal infeksiyonlarda, genital sistemin clostridial infeksiyonlarında öncelikle düşünülmesi gereken antimikrobiyal ajanlardır. Anaerobik ağız infeksiyonlarında, akciğer apsesi ve aspirasyon pnömonilerinde (*B. fragilis* 'in etkenler arasında yer almadığı düşünülen diyafragma üstü anaerobik infeksiyonlarda) ilk seçenekler arasında yer alırlar.

Penicillin G'nin diğer tercih edildiği infeksiyonlar şarbon, aktinomikoz, leptospiroz, difteri, tetanoz, fare ısırgığı hastalığı, gazlı gangren, periodontal infeksiyonlar, erizipeloid, füzospiroket infeksiyonlarıdır.

Tablo 16.10 Penisilin grubu antibiyotiklerin birinci veya alternatif seçeneği olduğu bakteriler

1. seçeneği	Alternatif seçeneği
<i>Alcaligenes xyloisidans</i> (Ap pen*)	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (Benzathine Pen G)
<i>Actinomyces israeli</i> (pen G, AMP)	<i>Bacillus anthracis</i> (pen G, amox)
<i>Borrelia burgdorferi</i> (amox)	<i>Borrelia burgdorferi</i> (pen G)
<i>Clostridium perfringens</i> (pen G)	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (pen G)
<i>Clostridium tetani</i> (pen G)	<i>Listeria monocytogenes</i> (pen G)
<i>Eikenella corrodens</i> (pen G, AMP)	<i>Providencia</i> spp (AP pen)
<i>Enterobacter</i> spp (Ap pen)	<i>Salmonella typhi</i> (amox)
<i>Enterococcus faecalis</i> (pen G, AMP)	<i>Shigella</i> spp (AMP)
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> (pen G, AMP)	
<i>Helicobacter pylori</i> (amox)	
<i>Lactobacillus</i> spp (pen G, AMP)	
<i>Leptospira interrogans</i> (pen G)	
<i>Listeria monocytogenes</i> (AMP)	
<i>Neisseria meningitidis</i> (pen G)	
<i>Pasteurella multocida</i> (pen G, AMP, amox)	
<i>Proteus mirabilis</i> (AMP)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (AP pen)	
<i>S.aureus</i> (methicilline duyarlı) oxacillin, nafcillin	
<i>Streptobacillus moniliformis</i> (pen G)	
<i>Peptostreptococcus</i> (pen G)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pen'e duyarlı) (Pen G)	
<i>S.pyogenes</i> (pen G/V)	

*AMP:ampicillin, Amox:amoxicillin, AP Pen:Antipseudomonal penicillin(piperacillin, ticarcillin, mezlocillin, carbenicillin), Pen G:penicillin G

Penicillin G procaine veya benzathine bileşikleri im uygulanır ve kristalize penisilinden daha uzun süren serum seviyeleri sağlar. Penicillin G im uygulama sonrasında nispeten yavaş emilir ve 24 saat saptanabilir düzeyde serum seviyesi oluşturur. Penicillin G procaine günde iki kez 800.000 veya 1.600.000 U olarak uygulanır. Pnömosik pnömoni, *S.pyogenes* infeksiyonları, sifiliz tedavisinde kullanılabilir. Penisiline dirençli olmayan *S. pneumoniae* infeksiyonları için ilk seçeneği olarak kullanılır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde penisilinlere dirençli *S. pneumoniae* suşları izole edilmişse de bu infeksiyonların büyük çoğunluğu daha yüksek dozlarda penicillin kullanılarak tedavi edilebilmektedir (menenjit, endokardit hariç). *N. gonorrhoeae*'nin duyarlılığı ise değişkendir.

Benzathine penicillin G im uygulama sonrasında yavaş emilip 3-4 hafta süren serum seviyeleri sağlar. Benzathine penicillin 1.200.000-2.400.000 U tek doz kullanılır. *S. pyogenes* infeksiyonlarında ilk seçeneğidir. *S. pyogenes*'in neden olduğu tonsillit ve farenjitlerde yetişkinler için 1.200.000 Ü (1 Ü=0.6 µg) tek doz benzatin penisilin kullanımı önerilmektedir. Erken ve latent sifiliz (2.4 milyon Ü), streptokoksik sellülit daha önce akut romatizmal ateş veya rekürren streptokoksik sellülit geçirenlerde beta-hemolitik streptokoklara

karşı profilaksi amacıyla tek doz benzatin penicillin uygun bir seçeneğidir. Splenektomi yapılan çocuk ve adolesanlarda pnömosik aşıyla birlikte ayda bir benzathine penicillin 2-3 yıl verilebilir.

Penicillin V (fenoksimetil penisilin), oral yolla, 0.25-0.5 g olarak günde 3-4 kez ve toplam 10 gün uygulanır. Pediatrik doz 25-50 mg/kg olup günde dörde bölünerek verilir. Streptokok gibi duyarlı bakterilerle oluşan hafifi seyirli boğaz (tonsillofarenjitte 10 gün süreyle), solunum yolu, ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılır.

Penisilinaza dirençli semisentetik penisilinler: Penisilinaz yapan koagulaz pozitif ve negatif stafilokok infeksiyonlarında (bakteremi, sepsis, endokardit, toksik şok sendromu, menenjit) kullanılırlar.

Methicillin, intersitisyel nefrite neden olması nedeniyle günümüzde klinik kullanım amacıyla olan üretime son verilmiştir. Erişkin dozu günde 4-6 kez 1-3 g, pediatrik dozu 100-300 mg/kg'dir (dörde/altıya bölünerek). Nafcillin ve oxacillin ciddi infeksiyonlarda 4-6 saatte bir 2 g uygulanır. BOS'a geçişi iyidir, stafilokok menenjitlerinde tercih edilir. Bu grupta oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin ve flucloxacillin oral yolla kullanılabilir. Cloxacillin ve dicloxacillin oral yolla 250-

1000 mg günde 4 kez verilir. Flucloxacilin sekiz saatte bir 0.5-1 g dozunda oral verilir; pediatrik günlük doz 40-100 mg/kg'dir. Hafif seyirli deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılabilirler. Streptokoklara karşı etkili, enterokoklara etkisizdirler. Günümüzde özellikle hastanelerde methicilline direnç çok yüksek oranlarda olduğundan kullanımları kısıtlanmıştır.

Aminopenisilinler: Beta-laktamaz üretmeyen *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* ve *L.monocytogenes* infeksiyonlarında kullanılır. *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* ve *S.agalactiae* infeksiyonlarında penicillin G'nin alternatifi olarak kullanılırlar. *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella* (non-typhi kökenler) ve *P.mirabilis* gibi bakterilere penicillin G'den daha etkili olmalarına rağmen, beta-laktamazlara duyarlı olmaları, bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda kullanımlarını kısıtlamıştır.

Ampicillin, infeksiyonun ciddiyetine göre değişmek üzere 4-6 saatte bir 1-3 g iv yolla uygulanır; menenjit gibi ciddi seyirli infeksiyonlarda 8-16 g/gün verilir. Hafif seyirli infeksiyonlarda oral yolla 0.5-2 g 6 saatte bir verilir. Pediatrik doz 25-100 mg/kg (ciddi infeksiyonlarda 100-200 mg/kg)'dir (dörde bölünerek verilir).

Amoxicillin, duyarlı bakterilerle oluşan solunum yolu infeksiyonları (otitis media, sinüzit, bronşit) ve üriner sistem infeksiyonlarında kullanılır. Antiülser ilaçlarla birlikte *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılır. Lyme hastalığı tedavisinde etkilidir. Mutad doz günde 3 kez 250-500 mg'dir. Pediatrik dozu 20-40 mg/kg'dir (üçte bölünür). Riskli hastalarda endokarditten korunmada diş, ağız ve üst solunum yollarında yapılacak girişimden bir saat önce 2 g amoxicillin kullanımı önerilmektedir ve bu penicillin V'ye tercih edilmektedir.

Bacampicillin, etkice ampicillin ve amoxicilline benzer ve oluşturduğu serum seviyeleri amoxicilline benzer ve aynı amaçlarla kullanılır. Bacampicillin günde 2 kez 800-1600 mg kullanılır.

Karboksipenisilinler: Carbenicillin ve ticarcillin, duyarlı *P.aeruginosa* ve diğer gram-negatif basil ve anaerobların sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Fakat özellikle *Pseudomonas* infeksiyonlarında tek başlarına kullanıldıklarında başarısızlık oranı yüksek olduğundan, bir aminoglikozitle birlikte kullanılması önerilmektedir; aminoglikozitle birlikte kullanım sinerjistik etki sağlar ve direnç gelişmesi riskini azaltır. Tedavi esnasında *Klebsiella*, *Serratia* ve *Candida* superinfeksiyonları gelişebileceği dikkate alınmalıdır. iv veya im olarak kullanılırlar, ama carbenicillin indanyl sodyum oral kullanılır. Duyarlı mikroorganizmalarla oluşan bakteremi, üriner sistem infek-

siyonları, solunum yolu infeksiyonları ve osteomyelit kullanılabilirliği infeksiyonlar arasındadır.

Carbenicillin, iv olarak 12-36 g/gün (pediatride 400-600 mg/kg) dörde bölünerek kullanılır. Carbenicillin'in indanyl ester formu oral yolla günde 1.5-3 g, dörde bölünerek kullanılır.

Ticarcillin, sistemik infeksiyonlarda 200-300 mg/kg, üriner infeksiyonlarda 4g/gün dozunda dörde/altıya bölünerek kullanılır.

Yüksek miktarlarda verildikleri zaman 5 mEq/g sodyum içerdiklerinden dolayı hastalarda sodyum ve sıvı yüklenmesine ve hipokalemiye neden olabilirler.

Üreido penisilinler: Antibakteriyel etki spektrumları (özellikle piperacillin) karboksi penisilinlerden daha geniş olmasına rağmen, gram-negatif infeksiyonların tedavisinde klinik olarak üstünlükleri gösterilememiştir. Piperacillin, streptokoklara, *Neisseria* spp, *Haemophilus* spp ve Enterobacteriaceae ailesi üyelerine karşı iyi etki gösterir; ayrıca anaerobik kok ve çomaklara da etkisi iyidir.

Alt solunum yolu infeksiyonları, bakteremi, genito-üriner sistem, cilt ve yumuşak doku, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlarda, febril nötropeni ve osteomyelitte kullanılırlar. *Pseudomonas* infeksiyonlarında yine kombinasyon tedavisi önerilir. Febril nötropenik hastalar ve karın içi infeksiyonlarında tek başlarına kullanılınca tedavi yetersizlikleri geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle bu iki durumda aminoglikozitle kombinasyonları önerilmektedir. Karboksi penisilinlere göre daha az sodyum içerirler. Tedavi esnasında bu grup antibiyotiklere karşı %10-15 direnç gelişebilmektedir.

Mezlocillin, üriner sistem infeksiyonlarında 4-8 g/gün; sistemik infeksiyonlarda 12-18 g/gün, dörde bölünerek verilir.

Azlocillin ve piperacillin dozu mezlocilline benzer.

Yan Etkiler Penicillin grubu ilaçların yan etkileri Tablo 16.11'de özetlenmiştir. En önemli istenmeyen etkileri, allerjik reaksiyonlardır ve bunlar şiddetli cilt döküntüsünden, anaflaksiye kadar değişir. Penicillin alan hastalarda IgG, IgM nadiren IgE tipi antikorlar oluşmaktadır. Penicilline karşı gelişen aşırı duyarlılık bilinen dört ayrı tipte meydana gelebilmektedir. Yapıların benzerliği nedeniyle, tüm penicillinler arasında çapraz reaksiyon görülür. Pencilline karşı allerjik reaksiyon %0.7-10, anaflaksi % 0.004-0.015 oranında görülür. Anafilaksi gelişenlerin %10 kadarı ölür. Atopik kişilik anafilaksi gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olmamakla birlikte, astım gibi atopik rahatsızlıkları olanlarda daha ciddi ve öldürücü reaksiyonlar görülebilir. Görülen diğer allerjik reaksiyonlar; morbili-

Tablo 16.11 Penicillin grubu antibiyotiklerin yan etkileri

Yan etki	Özellikle görüldüğü penicillin
Allerjik etkiler	
Anafilaksi	Hepsi
Ürtiker	Hepsi
İlaç ateşi	Hepsi
Serum hastalığı	Penicillin G
Gecikmiş aşırı duyarlılık	Hepsi
Elektrolit düzensizlikleri	
Hipernatremi	Carbenicillin
Hipokalemi	Carbenicillin
Sindirim sistemi	
Bulantı, kusma	Hepsi
İshal	Hepsi
Psödomembranoz kolit	Hepsi
Karaciğer	
Transaminaz artması	Oxacillin, nafcillin, carbenicillin
Kolestatik sarılık	Ureidopenisilinler
Hematolojik	
Hemolitik anemi	Hepsi
Nötropeni	Hepsi (en fazla oxacillin, piperacillin)
Trombositopeni	Hepsi (en fazla piperacillin)
Trombosit fonksiyon bozulması	Hepsi (en fazla carbenicillin)
Nörolojik	
Konvülsiyon	Hepsi
Uyuşukluk, parestezi	Penicillin G procaine
Nöromusküler irritabilite	Hepsi
Böbrek	
İnterstisyel nefrit	Nafcillin, oxacillin
Tromboflebit	

form döküntüler(penicillin G de %2-3, ampicillinde %5-9), ürtiker (%1-5), serum hastalığı, anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu, allerjik vaskülit, artrit ve ilaç ateşidir.

Oral preparatlarda bu oranların daha da az olduğu bildirilmektedir. Procain penicillin kristalize penicillinden daha sık allerjiye neden olur.

Atopik kişilere penicillin uygulanmadan öne allerji testi yapılması gereklidir. Test için anaflaksi önlemleri alınmalıdır. Testi yapmak amacıyla ticari major ve minor determinatları içeren preparat kullanılmalıdır(ülkemizde yoktur). İlgili preparat yoksa penicillin kristalize 10 U/ml olarak sulandırılıp en az 24 saat oda ısısında bekletilip test maddesi olarak kullanılır. Deri içine uygulama sonrasında 5 mm'den daha büyük eritem ve endürayon pozitif olarak kabul edilir.

İnfeksiyöz mononükleoz, cytomegalovirus infeksiyonu olanlarda, kronik lenfatik lösemilerde, böbrek yetmezliği olanlarda ve aynı anda allopurinol kullanan kişilerde, ampicillin veya amoxicillin kullanımı(%69-100) yaygın makülopapüler döküntülere neden olmaktadır.

Sifiliz, leptospiroz, Lyme hastalığı tedavisinde penicillinler kullanılırken infekte eden organizmadan açığa çıkan pirojenlerin etkisiyle Jarisch-Herxheimer reaksiyonu(ateş, titreme, terleme, taşikardi, hipervantilyasyon, kızarma, miyalji) oluşabilir.

Nötropeni (%3-8) ve trombositopeni, yüksek dozlar kullanıldığında tüm penisilinlerle görülebilir. Nadiren Coombs pozitif hemolitik anemi ortaya çıkabilir. Carbenicillin ve ticarcillin kullanımı sırasında, trombosit agregasyon bozukluğuna bağlı olarak kanama zamanı uzar ve kanama problemleri görülebilir.

Böbreklerle ilgili yan etkiler allerjik anjüitten interstisyel nefrite kadar değişir. En sık methicillin kullanımı sırasında olmakla beraber diğer türevlerin kullanımıyla da interstisyel nefrit (ateş, döküntü, eozinofili, proteinüri, hematüri ile karakterizedir) ortaya çıkabilir.

Ensefalopati, konvülsiyonlar ve nöromusküler irritabilite özellikle yüksek dozlarda (günde 20 milyon uniteden fazla penicillin) veya renal fonksiyonları bozuk hastalarda görülür. Düşük intratekal dozlarda bile MSS yan etkileri meydana gelir.

Diyaire ve pseudomembranoz enterokolit gibi gastrointestinal yan etkiler en sık ampicillin oral kullanımı sırasında ortaya çıkar. Ampicillin %20, amoxicillin %5 diyareye neden olur. Diğer gastrointestinal yan etkiler bulantı, kusma ve epigastrik ağrıdır.

Hepatotksisite seyrek ve genellikle oxacillin, nafcillin, mezlocillin ve carbenicillinle ilişkilidir. Ureidopenisilinler kolestatik hepatite neden olabilir. Penicillin grubu ilaç kullanımı anında alkalen fosfataz ve transaminazlar artabilmektedir.

Bazı antipsödomonal penicillinlerin (karboksipenisilinler: carbenicillin>ticarcillin, ureidopenisilinler) yüksek sodyum içeriği nedeniyle kullanım esnasında hipernatremi gelişebilir ; hipokalemi yapabilirler.

Penicillin G, nafcillin, oxacillin iv kullanılırken tromboflebit meydana gelebilir.

Penicillin grubu antibiyotikler gebelikte kullanılabilirler. FDA'ya göre penicillinler B kategorisinde (hayvan çalışmalarında fetus için riskli değil, ama yeterli düzeyde insan çalışması yapılmamış) yer alırlar.

İlaç Etkileşimleri Penicillin grubu antibiyotiklerin ilaç etkileşimleri seyrek ve nadirdir. İn vitro olarak, aminoglikozitlerin yüksek dozlarda penicillinlerle(özellikle

karboksipenisilin ve ureidopenisilin) inaktive olduğu iyi bilinmektedir, bu nedenle aynı sıvı içerisinde karıştırılmamalıdır. Carbenicillin ve aminoglikozitler birlikte kullanılıncı nefrotoksisite riski artar. Ampicillin'in bakterisidal etkisi aynı anda chloramphenicol, erythromycin, tetracycline ve sulfonamid kullanımı halinde azalabilir. Penicillinler oral antikoagulanların etkisini azaltabilir. Nafcillin, warfarin direnci ve subterapötik siklosporin seviyelerine (metabolizmasını artırır) neden olabilir. Mezlocillin kullanımı sırasında methotrexate düzeyleri yüksekliğinde uzama saptanmıştır, bunun diğer penicillinlerle de görülebileceği bildirilmiştir. Karboksipenisilinler, antikoagulan tedavi alan kişilerde kanama eğilimini artırabileceğinden, bu tip hastalarda kullanılmamaları önerilir.

Penicillin'ler (ampicillin, oxacillin), düşük dozlarda östrojen içeren oral kontraseptiflerin etkisini östrojenin enterohepatik dolaşımını düşürerek azaltır.

Sefalosporinler

Beta-laktam grubu antibiyotiklerden olan sefalosporinler, günümüzde klinikte yaygın kullanım alanı bulan antibiyotiklerdendir. İlk sefalosporin 1945'de keşfedildi ve sonraki yıllarda yarı sentezle değişik sefalosporinler elde edildi ve bunlar bulunma tarihleri ve etki spektrumlarını esas alarak 1., 2., 3., ve 4. kuşak olarak ayrıldı. Günlük kullanımda otuza yakın preparatı olan bu grup antibiyotikler, geniş spektrumlu oluşları, toksisitelerinin nispeten düşük oluşu ve kolay uygulanabilmeleri nedeniyle kliniklerde sık tercih edilmektedir. Değişik ülkelerde en fazla reçete edilen antibiyotikler arasında yer alırlar.

Yapı Sefalosporinler, kimya yapısı açısından, dört üyeli beta-laktam halkası ve buna bağlı altı üyeli (penicillinlerde beş üyeli) dihidrotyazın halkasından meydana gelir. Beta-laktam halkasını, sefalosporinlerde 7-aminosefalosporanik asit (7-ASA) oluşturur. İlaç olarak kullanılan sefalosporinler 7-ASA'dan türetilen yarısentetik ilaçlardır. Sefalosporinler suda çözünür, pH ve ısı değişikliklerine nispeten stabildir.

Sefalosporinler, ana çekirdeğe bağlı R-1, R-2 ve R-3 yan zincirleri içerir. Bu yan zincirlerin molekülleri sefalosporinlerin önemli özelliklerini belirler. Normalde doğal sefalosporinlerin antimikrobik aktivitesi düşüktür; yapıya eklenen yan zincirler etki spektrumunu genişletir, aktiviteyi artırır ve toksisiteyi azaltır. Sefalosporinlerde beta-laktam halkasının 7 amino grubuna amid bağı ile bağlanmış R1 yan zinciri antibakteriyel etkiyi artırır, bu özellik bileşiğin beta-laktamzlara daha dayanıklı hale gelmesiyle sağlanır; 3 numaralı pozisyonundaki R2 yan zinciri farmakokinetik ve toksik

özelliklerini belirler; serum yarı ömrünü artırır. R3 yan zinciri her sefalosporinde olmayıp, sefamisinler (bu grupta R3 7-alfa metoksi grubudur) ve 3. kuşak sefalosporinlerde bulunur ve beta-laktamzlara direnci artırır. Örnek olarak ceftazidimde R-3 propil karboksildir. 4. kuşak bir sefalosporin olan cefepim, C-3 pozisyonunda pozitif olarak yüklenmiş kuarternar amonyum bileşiklerine sahiptir, böylece antibiyotik gram negatif dış membranından daha fazla penetre olur; ayrıca cefepimde bulunan 2-aminotiazolil asetamido grubu bazı beta-laktamzaların etkisine karşı direnç sağlar.

Sefalosporinler içinde incelenen sefamisinler (cefotixin, cefotetan) R-3 pozisyonundaki zincir 7-alfa metoksi grubudur; ki bu durum anaerobik etkiyi artırmaktadır. Moxalaktam ise tamamen sentez yoluyla elde edilir.

Yan zincir değişiklikleri her zaman olumlu etki sağlamaz. Örneğin, R2 pozisyonunda metiltiotetrazol yan zinciri değişimi K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin oluşumuyla çatışır, protrombin zamanını uzatır ve ayrıca disulfiram benzeri reaksiyonlar oluşturur.

Sınıflama Sefalosporinler, bulunma zamanı ve değişen etki spektrumları çerçevesine 4 kuşak olarak sınıflandırılırlar (Tablo 16.12).

Birinci kuşak sefalosporinlerin Gram pozitif koklara karşı mükemmel bir etkinliği vardır; toplum kaynaklı bazı gram negatif bakteriler üzerine de etki gösterirler. İkinci kuşak sefalosporinlerin gram negatif etki spektrumu ve etkinliği birinciye göre daha fazladır; bu gruptan cefoxitin ve cefotetan anaeroplara iyi etkinlik gösterir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin gram negatif etkinliği daha fazladır; ceftazidime *P.aeruginosa* üzerine iyi etki gösterir. Ceftriaxone gram negatifler yanında pnömokok ve viridans streptokoklar üzerine de iyi etkilidir. Dördüncü kuşak sefalosporinlerin hem gram negatif hem de gram pozitif etkinlikleri iyidir; dördüncü kuşağın gram pozitif etkinliği birinci kuşağa benzemektedir.

Farklı bir sınıflandırma öneren Williams'a göre ise sefalosporinler oral ve parenteral olarak iki ayrı ana grup halinde ele alınır, parenteral olanlar 4 ayrı grupta incelenebilir. Birinci grupta gram pozitif bakterilere güçlü etki gösteren parenteral sefalosporinler, cefaloridin, cefazolin, cephalotin, cefasetril; 2. grupta Enterobacteriaceae üyelerine karşı güçlü etki gösteren cefamandol, cefuroxime, ceftizoxime, cefmenoxim, cefonicid, ceftriaxone ve cefotaxime bulunur. Üçüncü grupta *Pseudomonas* ve diğer gram negatif nonfermentatif gram negatif çomaklar üzerine güçlü etkili

Tablo 16.12 Klinikte kullanılan sefalosporinlerin sınıflandırılması

1. kuşak sefalosporinler	Uygulama yolu
Cefadroxil	Ağızdan
Cefalexin	Ağızdan
Cefazolin	Kas içi, ven içi
Cephalotin	Kas içi, ven içi
Cefaloridin	Kas içi, ven içi
Cefradin	Ağızdan, kas içi, ven içi
Cefapirin	Kas içi, ven içi
2. kuşak sefalosporinler	
Cefaclor	Ağızdan
Cefuroksim axetil	Ağızdan
Loracarbef	Ağızdan
Cefuroxim	Kas içi, ven içi
Cefonisid	Kas içi, ven içi
Cefamandol	Kas içi, ven içi
Sefamisinler	
Cefoxitin	Kas içi, ven içi
Cefotetan	Kas içi, ven içi
Cefmetazol	Ven içi
3. kuşak sefalosporinler	
Cefixime	Ağızdan
Cefpodoksım proxetil	Ağızdan
Ceftibuten	Ağızdan
Cefdinir	Ağızdan
Cepoperazone	Kas içi, ven içi
Cefotaksime	Kas içi, ven içi
Ceftazidime	Kas içi, ven içi
Ceftizoksime	Kas içi, ven içi
Ceftriaksone	Kas içi, ven içi
Moxalactam	Kas içi, ven içi
4. kuşak sefalosporinler	
Cefepime	Kas içi, ven içi
Cefpirome	Kas içi, ven içi

ceftazidime, cefsulodin ve cepoperazone vardır. Dördüncü grupta anaeroplara ve özellikle *Bacteroides* cinsi bakteriler üzerine etkili olan cefoxitin, cefmetazol, cefotetan ve moxalactam bulunmaktadır.

Williams ayrıca, farmakodinamik özellikleri farklı bileşiklere ayrıca işaret etmiştir. Bunlar arasında uzun yarı ömre sahip cefonisid, ceftriaxone ve cefotetan ve ayrıca özellikle safra ile atılan cepoperazone, ve metabolik olarak stabil olmayan cephalotin, cefasetril ve cefotaxime bulunmaktadır.

Etki Mekanizmaları Bütün beta-laktamlar gibi sefalosporinler de penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak bakteri duvarı peptidoglikanın senteziyle çatışır ve bunun yapımını inhibe etmek yolu ile bakterisidal etki gösterir. Peptidoglikan, heteropolisakkarit

bir bileşik olup, çapraz köprü bağlarıyla birbirine sırayla eklenmiş N-asetil glukozamin ve N-asetil mura-mik asit rezidülerinden oluşan kafes benzeri bir yapıdır. Sitoplazmada oluşup, hücre membranını dış yüzeyine taşıdıktan sonra, penisilin bağlayan proteinler (PBP) olarak adlandırılan trans-, karboksi- ve endopeptidaz enzimleri aracılığı ile yeni şeker molekülleri mevcut çapraz bağ yapıya sokulur. Sefalosporin beta-laktam halkasının amid grubu peptidoglikan penta-peptitlerinin d-alanil d-alanin bağına konformasyonel olarak oldukça benzerdir. Benzerlik sonucu, sefalosporinler PBP'ye kovalent olarak bağlanır; beta-laktam halkası bağlanan PBPlerin katalitik aktivitesi kaybolur.

PBP'ler sayı ve yapı bakımından türler arasında farklı olduğundan ve farklı bileşimlerin bunlara bağlanma afinitesi değiştiğinden, değişik sefalosporinlerin etkinlikleri arasında farklar görülür. Bazı PBP'lerin inaktive olması hücre üremesini, bazıları ise hücre morfolojisini etkiler. Günümüzde PBP inhibisyonun antibakteriyel etkiyi olasılıkla birden fazla mekanizma ile sağladığı, ama bunun tam olarak nasıl oluştuğu henüz bilinmemektedir.

Direnç Mekanizmaları Sefalosporinlere direnç ya intrinsik olarak yada kazanılmış direnç şeklindedir. İntrinsik dirence örnek sefalosporinlerin *Listeria* ve enterokoklara etkili olmayışıdır; ayrıca *Mycoplasma* lar'da hücre duvarı olmadığı için diğer beta-laktam antibiyotikler gibi sefalosporinler de bunlara etki etmez.

Kazanılmış direnç üç mekanizma ile olabilir: 1. Sefalosporinlerin bağlanmasına uygun olmayan hedef moleküllerin (PBP) oluşumu, 2. Bakterilerde dış membrandan sefalosporin geçirgenliğinin azalması ve 3. Antibiyotiği inaktive eden enzimlerin (beta-laktamaz) üretimi; bazen aynı bakteride bu mekanizmalardan birden fazlası aynı anda bulunabilir.

1. Sefalosporinlerin PBP'lere afinitesinin azalması ve 2. dış membranın geçirgenliğinin azalması şeklindeki direnç mutasyonları sonucunda meydana gelir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis* kökenlerinde birinci yoldan, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve *Salmonella typhimurium* kökenlerinde ikinci yoldan direnç geliştiği gösterilmiştir.

3. Bu ikisinden daha sık karşılaşılan ve daha önemli olanı beta-laktamazlara bağlı dirençtir. Beta-laktamaz üreten *S. aureus*, kökenlerinde enzim plazmidler tarafından kodlanmıştır. Direnç geni taşıyan bu plazmidler, duyarlı mikroorganizmalara da geçebilir ve direnç yayılabilir. Gram negatif bakteriler kro-

mozom veya plazmid aracılıklı değişik tip beta-laktamazlar yapmaktadır. Bunlar farklı şekilde sınıflandırılır. *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* ve *Citrobacter* cinsi bakterilerde kromozomlarda kodlanmış beta-laktamazların sentezi sefalosporin bulunan ortamlarda büyük oranda artar (indüklenebilir beta-laktamaz). Bu tip beta-laktamazlar, beta-laktamaz inhibitörleri ile baskılanamaz. Gram negatif basillerde, beta-laktamazlar plazmidlerde de kodlanmış olabilir. Bunlardan en önemlileri 'broad spectrum' denen, 1 ve 2. kuşak sefalosporinlere etkili ve beta-laktamaz inhibitörleri ile baskılanabilen enzimler ile 'genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL) denen yeni sefalosporinlere de etkili enzimlerdir. ESBL adlı beta-laktamazlar klinikte *Klebsiella pneumoniae*, daha az oranda *E. coli* ve *P. mirabilis* bakterilerinde sorun oluşturur.

Etki Spektrumu Birinci kuşaktakiler methicilline duyarlı stafilokoklar ve penicilline duyarlı streptokoklar gibi gram pozitif koklara oldukça güçlü etki gösterir; stafilokok beta-laktamazlarına dirençlidirler; yalnız gram pozitif koklardan enterokoklar ve methiciline dirençli stafilokoklar üzerine etkili değildirler. Birinci kuşak sefalosporinler toplumda edinilen infeksiyon etkenleri gram negatif bakterilerden *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* üzerine etkilidir; ayrıca *Salmonella* ve *Shigella* bakterileri üzerine in vitro etkilidirler; ama sistemik *Salmonella* infeksiyonlarının sağaltımında yerleri yoktur. Penicilline duyarlı olan ağız anaeroplara üzerine etkilidirler (*Bacteroides fragilis* hariç). Birinci kuşak sefalosporinlerin etki spektrumları birbirine benzer olmakla beraber cefalotin gram pozitif, cefazolin gram negatif etkinliği kısmen daha fazladır.

Kuşak sayısı arttıkça gram negatif etkinlik artmaktadır. İkinci kuşak sefalosporinler bu özellikler bakımından diğer iki kuşağın arasında yer alır.

Bu gruptan cefuroxime'in *Haemophilus* cinsi (beta-laktamaz yapanlar dahil) bakteriler üzerine oldukça güçlü etkisi vardır; ayrıca *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* gibi gram negatif bakteriler üzerine de etkilidir; ama *P. vulgaris*, *Providencia* ve *Serratia* türleri üzerine etki göstermez. İn vitro olarak barsak patojenlerinden *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia*'ya etkilidir. Cefuroxime, *Neisseria* cinsi bakteriler üzerine de iyi etkilidir. Cefuroxime'in streptokoklar üzerine etkinliği 1. kuşak sefalosporinlere benzer, ama stafilokok etkinliği daha azdır.

Cefaclorun etkinliği 1. kuşak sefalosporinlere benzemekle beraber beta-laktamaz yapan suşlar dahil *H. influenzae* üzerine iyi etki eder.

Loracarbef ve cefprozil, *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi beta-laktamaz yapan gram negatifler üzerine iyi etki gösterir.

Cefoxitin, gram negatif bakterilerden özellikle *Bacteroides sp*'nin kromozomal beta-laktamazlarına oldukça dirençlidir; cefoxitin anaerobik etkisi güçlüdür. Yapılarında 7 α -metoksi grubu bulunduran diğer sefamisinlerin (sefmetazol, cefotetan ve moksalaktam) de anaerobik etkileri mevcuttur. Bu grup antibiyotiklerin anaerobik etkisi metronidazolden daha zayıftır ve anaerop izolatların %80 kadarına etkilidirler.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin gram negatif etkinlikleri oldukça artmıştır ve Enterobacteriaceae üyelerinin %90 kadarına etkilidirler; *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* üzerine etkileri daha azdır. Ceftriaxone, cefotaxim, ceftizoxime ve sefoperazonun Enterobacteriaceae bakterileri üzerine etkileri oldukça güçlüdür. Bu gruptan sefoperazon ve ceftazidimin *Pseudomonas* cinsi bakteriler üzerine etkinliği diğer 3. kuşak sefalosporinlerden fazladır. Tedavi esnasında *S. marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* ve *P. aeruginosa*'da indüklenebilir beta-laktamaz yapımına bağlı olarak direnç gelişebilir. Bütün 3. kuşak sefalosporinler özellikle ceftriaxone, beta-laktamaz yapan kökenler dahil *N. gonorrhoeae* üzerine mükemmel etkinlik gösterir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin, özellikle ceftazidim ve moxalactamın gram pozitif etkinlikleri zayıftır. Moksalaktam dışındakilerin anaerobik etkisi zayıf olup, 1. kuşak kadardır. Oral 3. kuşak sefalosporin olan cefixime *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Neisseria sp* ve pek çok Enterobacteriaceae üyesi üzerine iyi etki eder, ama stafilokoklar üzerine etkinlik iyi değildir.

Dördüncü kuşağın (cefepime, cefpirom) gram pozitiflere etkisi birinci kuşağınkine, gram negatiflere etkisi üçüncü kuşağınkine benzemekte, bu geniş spektrum ve indüklenebilir kromozomal betalaktamazlara direnç sayesinde önceki üç kuşaktan ayrılmaktadır. Cefepime, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Neisseria sp* ve Enterobacteriaceae üzerine iyi etki eder. Antipsödomonal etkisi ceftazidimden daha azdır.

Sefalosporinlerin hiç birinin etkili olmadığı etkenler ise şunlardır: Enterokoklar, methicilline dirençli stafilokoklar, *Listeria*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Rickettsia*.

Farmakolojik Özellikler Sefalosporinlerin çoğu aside dayanıksız olduklarından veya iyi emilmediklerinden (yağda erime oranları düşük) ağızdan alınmazlar. Cefaclor, cefadroxil, cephalixin, cefixime, cefdinir ve ceftibuten'de sefam halkasının 7 numaralı pozisyonundaki değişiklikler sonucu oral alımla emilimleri

artmıştır. Oral alınan bu sefalosporinler hızla absorbe edilir.

Ayrıca, 4 numaralı pozisyonda hidrofilik karboksil grubunun esterleştirilerek maskelenmesi ile de oral emilim artırılır. Bu grup antibiyotiklere örnek cefuroxime axetile, cefpodoxime proxetil vb'dir.

Oral kullanılan sefalosporinlerin emilimi, gıda veya antiasitlerle birlikte kullanımdan etkilenebilir. Cefuroxime axetil ve cefpodoxim proxetil gıda ile alınca biyoyararlanımları artmaktadır. Buna rağmen cefaclor, cefadroxil, cephalixin ve cefradin mide boşken daha iyi emilmektedir. Cefprozil, cefixime ve ceftibuten ile gıda alımı arasında ilişki fazla değildir. H2 reseptor antagonistleri dahil antiasitler cefpodoxime proxetil absorpsiyonunu azaltır, diğer sefalosporinleri etkilemez.

Esterleşmemiş oral sefalosporinler genel olarak proteinler daha fazla bağlanır. Bu tür antibiyotikler vücut dokuları ve sıvı kompartmanlarına iyi dağılır.

Plazma proteinlerine değişik oranda bağlanırlar. Cefazolin, cefoperazone, ceftriaxone ve cefoxitin %75-96 gibi yüksek bir oranda serum proteinlerine bağlanır; cefadroxil, cefradin ve cephalixin %20 veya daha az bir oranda bağlanma gösterir.

Dokuların çoğuna yeterli derecede geçiş gösterirler. Kemiğe geçişleri yeterlidir. Yüksek dozda verilmedikleri sürece göz ve prostat dokusunda yeterince geçiş göstermezler. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler menenjit halinde bile BOS'a yeterince geçemez. Oral sefalosporinlerin hiçbiri BOS'a yeterli düzeyde bir seviye oluşturmaz. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden cefotaxime, ceftriaxone ve ceftazidime menenjit durumlarında BOS'a tedavi edici düzeylerde geçer. Dördüncü kuşak sefalosporin olan cefepime, menenjit halinde etkili olacak şekilde BOS'a geçmektedir.

Ceftriaxone oldukça uzun yarı ömürlü (8-9 saat) 3. kuşak bir sefalosporin olup hassas streptokoklar ve HACEK grubu gram-negatif mikroorganizmalarla oluşan endokardit dahil pek çok klinik durumda tek doz uygulama ile başarılı klinik sonuçlar alınmaktadır.

İltihap varlığında sinovaya, periton ve perikart sıvısına yeterli miktarda geçer. Dördüncü kuşak bir sefalosporin olan cefpirom dokulara çok iyi dağılır.

Sefalosporinler genellikle vücutta metabolize edilmeden böbrek yoluyla atılır; %15-20 kadarı inaktif forma metabolize edilir.

Sefalosporinlerin yarı ömrü genel olarak kısadır ve çoğunda 1.5 saatten daha azdır. Cefazolin 1.5 saat, cefoperazon 2.1 saat, cefpirom 2-2.6 saat, cefixime 3-4 saat, cefodizim 3-4.5 saat, cefonisid 4.4 saat, ceftriaxone 6-8 saat olmak üzere uzun yarı ömürlü sefalosporinleri oluşturur (Tablo 16.13).

Cefoperazone, cefazolin, cefamandole, cefoxitin ve moxalactam safra içine yüksek oranda itrah edilir. Örneğin vücuda giren cefoperazonun %70'i safrayla %30'u idrarla atılır.

Sefalosporinlerin çoğu metabolize edilmeden böbrek yolu ile atılır. Cefoperazone gibi esas olarak karaciğer yoluyla atılanlar dışındaki sefalosporinlerin böbrek yetmezliği hallerinde dozlarının ayarlanması gereklidir. Sefalosporinlerin çoğu hemodiyalizle uzaklaştırıldığından, tedavide bunun dikkate alınması gereklidir. Cefotaxime, ceftriaxone(%40 karaciğer, %60 böbreklere atılım) ve cefaclor böbrek yetmezliği durumlarından diğerlerine göre daha az etkilenir. Cephapirin ve cefotaxime karaciğer tarafından deasetillenir. Desasetil cefotaxime, ana bileşikten daha uzun yarı ömürlüdür ve ana bileşiklere sinerjistik etkilidir; bu nedenle hafif ve orta şiddetli infeksiyonlarda cefotaxime günde iki doz olarak uygulanabilir.

Plasentadan fetusa geçerler. Gebelikte kullanımları ile ilgili olarak FDA'ya göre riskleri B kategorisindedir (ilgili ilaçlarla hayvan çalışmalarında risk saptanmamıştır, ama insan çalışmaları yetersizdir veya hayvan çalışmalarında toksik olmakla beraber insan çalışmalarında risk saptanmamıştır). Emziren kadınlarda az oranda süte geçerler.

Sefalosporinlerin antimikrobik etkileri, infekte eden organizmanın MİK değeri üzerinde aktif ilacın sürekli bir konsantrasyon sağlamasına bağlıdır(zamana bağımlı ölüm). Sefalosporinlerin maksimum öldürücü etki sağlaması için, etkene göre değişmek üzere verilen zaman aralığının en az %40-70 kadarında ilaç MİK üzeri bir yoğunlukta bulunmalıdır. Geri kalan sürede post antibiyotik etki ile mikroorganizma üzerine etki devam ettirilir.

Sefalosporinlerin farmakokinetik özellikleri Tablo 6.13'de özetlenmiştir.

Klinik Kullanım Sefalosporinler, geniş spektrumları ve düşük toksisiteyi nedeniyle klinik uygulamada çok sık kullanılırlar. Penicillin allerjisi olanlarda (ani gelişen allerji ve anafilaksi hariç) kullanılabilirler. Aminoglikozit ve diğer antibiyotiklerle kombine edilebilirler. Hastane ortamında sefalosporinleri kullanırken mümkünse kültür sonucuna göre seçim yapılır. Kültür sonucu yoksa ortamın direnç spektrumu dikkate alınarak sefalosporinler seçilmelidir. Enterokok, metisiline dirençli stafilokok ve Listeria etken olarak düşünülüyorsa sefalosporinler kullanılmamalıdır.

Sefalosporinler, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, alt ve üst solunum yolu infeksiyonları, kemik ve eklem infeksiyonları, sepsis, endokardit, menenjit, göz

Tablo 16.13 Bazı sık kullanılan sefalosporinlerin farmakolojik özellikleri

Sefalosporin	Yarılanma ömrü (saat)	Yemek-emilim ilişkisi	Proteine bağlanma (%)	Standart doz(g)	Mutad doz aralığı (saat)
Parenteral					
Cephalothin	0.6		71	1-2	4
Cefazolin	1.9		80	0.5-1.5	8
Cefuroxime	1.5		33-50	0.75-3	6-8
Cefoxitin	0.8		70	1.2	6-8
Cefotaxime	1.5		35	1-2	6
Ceftizoxime	1.7		30	1-2	6-12
Ceftriaxone	6.4		83-96	1-2	12-24
Ceftazidime	2		17	1-3	8
Cefoperazone	1.9		87-93	1-3	8
Cefepime	2		20	1-2	12
Oral					
Cefadroxyl	1.5	Azalı	20	0.5-1	12
Cephadrine	1.3	Yok	10	0.5-1	6
Cephalexin	1	Yok	10	0.25-0.5	6
Cefaclor	0.6	Azalı	25	0.25-0.5	8
Cefuroxime axetil	1.3	Artar	50	0.125-0.5	12
Cefixime	3.1	Yok	67	0.2-0.4	12-24
Cefprozil	1.3-1.8	Azalı	36	0.25-0.5	12-24
Loracarbef	1.2	Yok	25	0.2-0.4	12

infeksiyonları, ağız-diş infeksiyonları, karın içi ve pelvik infeksiyonlar, safra yolları infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, cinsel temasla bulaşan hastalıklar gibi infeksiyonlarda tek başına veya gereğinde kombine edilerek kullanılabilirler. Bunun yanında cerrahide (temiz ve temiz kontamine yaralar) profilaktik amaçlı olarak, özellikle cefazolin yaygın şekilde kullanılır. Sık kullanılan sefalosporinlerin erişkin dozları Tablo 16.13'de gösterilmiştir.

Birinci kuşak sefalosporinler gram-pozitif bakterilerin etken olma olasılığı yüksek toplumdan kazanılmış pnömoni ile deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılırlar. Cephalothin, stafilokokların beta-laktamazlarına en dirençli sefalosporin olup bu bakterilerin yol açtığı infeksiyonlarda özellikle tercih edilebilir. A grubu streptokok faringotonsillitlerinde boğazdan streptokokları etkili şekilde eradike ederler ve bu amaçla oral kullanım imkanı olan cefadroxil uygun bir seçenektir. Özellikle uzun yarı ömrü sebebi ile tercih edilen cefazolin cerrahi profilaksi (temiz-kardiyak, torasik, nöroşirürjik, ortopedik girişimler- ve temiz kontamine-baş boyun cerrahisi, karın cerrahisi, jinekolojik cerrahi) cerrahi girişimler amacı ile kullanılır.

İkinci kuşak sefalosporinlerden cefuroxime axetil ve cefaclor, toplum kaynaklı üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarında, yumuşak doku infeksiyonlarında

kullanılabilir. Cefuroxime komplike olmamış gonorede kullanılabilir. Cefoxitin ise aminoglikozidlerle kombine edilerek anaerob bakterilerin de söz konusu olabileceği infeksiyonlarda kullanılır. Cefoxitin ve cefotetan anaerop floral bölge cerrahisinde (karın, jinekolojik ameliyatlar) profilaktik olarak seçilebilir.

Üçüncü kuşak sefalosporinler, gram negatif bakterilerin etken olduğu değişik durumlarda (nozokomiyal pnömoni, sepsis, menenjit vb) kullanılır. Beta-laktamaz yapan *N.gonorrhoeae* uretritinde tek doz ceftriaxone oldukça etkilidir. Tek doz ceftriaxone çocuklarda otitis media tedavisinde de etkilidir. Cefotaxime, ceftriaxone ve ceftazidime pürülan menenjit tedavisinde kullanılmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar (febril nötropeni) ile hastane infeksiyonlu olanlarda aminoglikozidlerle kombine edilerek başarı ile kullanılırlar. İnfeksiyon etkeni olarak *P. aeruginosa* düşünülüyorsa ceftazidim tercih edilir.

Cefixime ağızdan kullanılan 3. kuşak bir sefalosporindir. Toplum kaynaklı pnömoni, üst idrar yolu infeksiyonu, viridans streptokokların yol açtığı endokardit, gonore tablolarında kullanılır. Yarılanma ömrü 3-4 saat gibi uzun olduğundan günde tek doz uygulanması yeterlidir.

Cefepime ve cefpirom 4. kuşak bir sefalosporindir. Parenteral yolla kullanılırlar. Cefepime çok ilaca di-

rençli Enterobacteriaceae üyesi bakterilerin, özellikle indüklenebilir beta-laktamaz yapan *E.cloacae* gibi bakterilerin etken olarak düşünüldüğü ciddi infeksiyonlarda tercih edilir.

Yan Etkileri Sefalosporinler genel olarak yan etkileri az olan ilaçlardır. Oral kullanılan sefalosporinler bulantı, kusma, ishal gibi sindirim sistemi yakınmalarına neden olur. İntravenöz uygulamanın yan etkilerinden olan tromboflebit infüzyonun yavaş yapılması ile daha seyrek görülür. Allerjik yan etkiler olguların %5 kadarında görülür ve hafiftir. Yalnız, penisilinlere karşı anafiaktik tip (tip 1) aşırı duyarlılığı olanlarda sefalosporinlerden de kaçınılmalıdır. Birinci kuşak sefalosporinler, penicilline allerjisi olanlarda, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha sık allerjik be-

lirtilere neden olur. Karaciğer enzimlerinde klinik önemi olmayan yükselmeler olabilir. Coombs testi pozitifliği, lökopeni ve trombositopeni seyrekdir. Bütün beta-laktamlar gibi sefalosporinler de psödomembranoz enterokolit yapabilir. Özellikle üçüncü kuşaktaki ilaçların infüzyonu sırasında bulantı, kusma, fenalık hissi gibi değişiklikler meydana gelebilir. Sefalosporinlerle ilişkili yan etkiler Tablo 16.14'de gösterilmiştir.

İlaç Etkileşimleri Aminoglikozitler ile birlikte kullanılıncaya nefrotoksisite riski artar. Moxalactam ve cefamandole oral antikoagulanlarının etkisini artırır. Cefoxitin, pentoksifilin teofilinlerle serum hastalığına yol açar. Sefalosporinlerin furosemid ile birlikte kullanımını nefrotoksisiteyi artırır.

Alkol kullanımı ile disulfiram benzeri etki cefamandol, cefmetazole, cefotetane, cefoperazone ve moxalactam ile gelişebilir.

Tablo 16.14 Sefalosporinlerin yan etkileri

Uygulama ile ilişkili

- Oral: Sindirim sistemi bozuklukları
- Ven içi: Tromboflebit
- Kas içi: Lokal ağrı

Aşırı duyarlılık

- Makülopapüler döküntü,ürtiker
- Kaşıntı
- Serum hastalığı
- Ciddi aşırı duyarlılık/anafilaksi, anjiödem (nadir)
- İlaç ateşi

Hematolojik değişiklikler

- Eozinofili, trombositopeni
- Geri dönüşebilir nötrojeni(nadir)
- Hemolitik anemi(nadir)

Anormal hemostaz

- Bozulmuş trombosit agregasyonu
- Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması

Nefrotoksisite

- İnterstitiyel nefrit (nadir)

Sindirim sistemi yan etkileri

- Bulantı, kusma
- Hafif, geçici transaminaz artışı
- Ceftriaxone tarafından indüklenen kolelitiaz
- İshal(artmış hepatik atılım veya Clostridium difficile ile ilişkili)

Nörotoksisite

- Konvülsiyonlar(nadir)
- Tekrarlayan aseptik menenjit(nadir)

Alkol alımından sonra disulfiram benzeri etki

Superinfeksiyonlar

Tanımlarını bozma

β -Laktam/ β -Laktamaz İnhibitörü Kombinasyonu Antibiyotikler

Günümüzde penicillin grubu antibiyotiklere direnç giderek artmaktadır. Değişik mekanizmalar olmakla birlikte dirençten esas olarak bakterilerin yaptığı β -laktamazlar sorumludur. Penicillin yan zincirlerinde yapılan değişikliklerle direnç aşılmağa çalışılmış ve ayrıca direnç engel olmak üzere değişik β -laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir.

Günümüzde klinikte çeşitli β -laktam antibiyotiklerle değişik oranlarda kombine edilerek kullanılan üç β -laktamaz inhibitörü mevcuttur. Bunlar clavulanic acid, sulbactam ve tazobactam'dır.

Kimya Yapısı Clavulanic acid, yan zinciri olmayan bir β -laktam halkası, sulfur yerine oksijen atomu ve okzazolidine halkası üzerinde hidroksietilidin içeren bir yapıdadır. Sulbactam semisentetik 6-desaminopenicillin sulfone, tazobactam triazolimetilpenisilanoik asidin sulfon türevidir .

Etki Mekanizmaları ve Antimikrobiyal Aktivite β -laktamaz inhibitörleri etkilerini iki yolla göstermektedirler: 1. β -laktamaz inhibitörleri β -laktamazın aktif bölgesine bağlandıktan sonra, inhibitör enzim tarafından parçalanır; açığa çıkan reaktif ürünler enzim ve inhibitör arasında geri dönüşsüz bir bağlantı oluşturup, penicillin üzerine hidrolitik etkiyi önlerler, 2. bakterilerin PBP'lerine doğrudan bağlanarak, penicillin'lerin antibakteriyel etkilerini artırır.

Bakterilerce oluşturulan β -laktamazların değişik sınıflandırmaları olmakla birlikte en sık kullanılan

Bush ve Richmond-Sykes sınıflandırmalarıdır. Plazmidlerce kodlanan β -laktamazlar Bush grup 2 (Richmond-Sykes sınıf III, IV ve V); kromozomca kodlananlar Bush grup 1 ve 4 (Richmond-Sykes sınıf Ia, Ib ve Id)'dür. Kromozomca kodlanan indüklenebilir beta-laktamaz yapan bakteriler *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'dır. Bu bakterilerin β -laktamazları, β -laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilemez. Bazı *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, ve *Aeromonas* spp tarafından yapısal olarak kodlanan β -laktamazlar da inhibe edilmez. *Legionella*, *Bacteroides* ve *Moraxella* gibi bakteriler tarafından sentezlenen kromozal β -laktamazlar ve yine *Klebsiella* gibi bakterilerce yapılan kromozomal β -laktamazlar (sınıf IV) inhibitörlerle inhibe edilebilir. β -laktamaz inhibitörleri, stafilokok penisilinazları, gram negatif bakterilerin Richmond Sykes sınıf II ve V β -laktamazlarını inhibe eder. Bunlar plazmidce kodlanan β -laktamazları (TEM-, SHV-, OXA-, HMS ve PSE-tip enzimler) ve *Klebsiella* ve *Bacteroides* spp'nin kromozomal β -laktamazlarını içerir.

β -laktamaz inhibitörleri esas olarak *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteriodes* spp, *Escherichia coli* ve diğer Enterobacteriaceae üyelerince yapılan beta-laktamazları inhibe etmektedir. Methicilline dirençli stafilokoklar üzerine etkili değildirlir.

Clavulanic acid: İntrinsik antimikrobik etkisi iyi değildir. İn vitro olarak methicilline duyarlı *S. aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar, *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, yeni "geniş spektrumlu" beta-laktamaz taşıyanları dahil *E. coli* ve *Klebsiella* spp, *Bacteroides fragilis* dahil anaerobların β -laktamazları üzerine oldukça etkilidir. Buna karşın Grup I indüklenebilir β -laktamaz taşıyan *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* cinslerinin enzimleri üzerine etkisi yoktur. Bu gruptaki bakterilerin enzimlerine karşı clavulanic acid'in afinitesi son derece düşüktür ve üstelik kromozomal β -laktamaz yapımını indükler.

Sulbactam: Etki spektrumu clavulanic acide göre kısmen daha geniş olmakla birlikte (az miktarda da olsa Grup I β -laktamaz taşıyan mikroorganizmalara karşı in-vitro aktivitesi vardır), etki gücü 2-5 kat daha azdır. Sulbactam, kromozomal β -laktamaz yapımını indüklemeyi ve dereprese β -laktamaz oluşturan bakterilerin seçilmesine neden olmaz. *Acinetobacter* spp üzerine inhibisyon yapıcı etkisi vardır.

Tazobactam: Yukarıda verilen örnekler dışında Grup I beta-laktamaz yapan *C. freundii*, *Morganella morganii* ve *Serratia marcescens* tarafından salınan β -laktamazlar üzerine etkilidir. *P. aeruginosa* ve *Enterobacter cloacae*'nin enzimlerini inhibe etmesine rağmen, her iki bakterinin dış membran permeabilitesinin az olması nedeniyle in vitro etkisiz kalmaktadır.

Direnç Mekanizmaları β -laktam- β -laktamaz inhibitör bileşiklerine karşı doğal (intrinsik) direnç gösteren bakteriler mevcuttur. Bu dirençten 1. İnhibitörün enzim afinitesinin zayıf olması, 2. Bakterinin dış membran permeabilitesinin azlığı sorumludur.

β -laktam- β -laktamaz inhibitörlerine karşı değişik mekanizmalarla gelişen kazanılmış direnç te söz konusudur:

Kromozomal olarak kodlanan C sınıfı β -laktamazlardaki mutasyonlar sonucu clavulanatlı bileşiklere karşı direnç gelişmektedir. TEM-1, TEM-2 gibi A sınıfı β -laktamazların aşırı yapımı (*bla*_{TEM} geninde nokta mutasyonlar veya *bla*_{TEM} geni taşıyan plazmid kopya sayılarının bakteride fazla sayıda olması nedeniyle) sonucu *E. coli*'de clavulanate, sulbactam ve tazobactam bileşiklerine direnç gelişimi bildirilmektedir. Ayrıca inhibitörlere dirençli TEM (IRT) ve OXA enzimleri gibi β -laktamaz inhibitörlerine düşük duyarlılığı olan A sınıfı β -laktamazların clavulanate direnciyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Porin sentezleyen genlerdeki mutasyonlar sonucu β -laktam- β -laktamaz inhibitörlerine karşı direnç gelişimi bildirilmiştir.

β -laktamazların aşırı yapımı ve azalmış permeabilitenin aynı anda bulunup sinerjistik etki göstermesi bir diğer direnç mekanizmasıdır.

β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu direnç gelişim oranları artmaktadır. Örneğin toplum kökenli *E. coli* ve *Shigella* spp'lerin %25-50 kadarı ampicillin sulbactam'a karşı direnç kazanmıştır.

Farmakolojik Özellikleri Clavulanic acid oral yolla iyi emilir, parenteral kullanılabilir. Oral yolla alındıktan 40-120 dakika sonra serum tepe değerine ulaşır. Clavulanic acidin emilimi gıda, süt, alüminyum hidroksid içeren antiasitlerden etkilenmez. iv uygulama sonrasında clavulanate dokulara hızla dağılır. Sulbactam ve tazobactam'ın oral emilimi iyi değildir.

Serum proteinlerine bağlanma clavulanat için %25, tazobactam ve sulbactam'da %30'dür. β -laktamaz inhibitörlü kombinasyonların in vitro aktivitesi her zaman in vivo durumu tahmin ettirmeyebilir. β -laktamaz inhibitörü ve penicillinin nisbi yoğunluklarının farklı olabilmesi bu duruma yol açabilir (Tablo 16.15).

Tablo 16.15 β -laktamaz inhibitörlerinin farmakolojik özellikleri

İnhibitör	Aside dayanıklılık	Proteine bağlanma(%)	Serum tepe düzeyi (mg/L)		Atılım yolu	Yarılanma ömrü (saat) KKI***	
			po*	iv**		Normal	(<10 ml/dak)
Clavulanate	Evet	Düşük	3	5	Böbrek	0.8	10
Sulbactam	Hayır	Düşük	18	100	Böbrek	1	10
Tazobactam	Hayır	Düşük	-	26	Böbrek	1	7

* po 125 mg clavulanate, po 590 mg sulbactam

** 100 mg iv clavulanate, 375 mg iv tazobactam, 1g sulbactam iv

*** KKI: Kreatinin klirensi

Bu üç beta-laktamaz inhibitörü dokulara ve damar dışı sıvılara iyi dağılırlar; inflame olmayan meninksle-re geçemezler. Sulbactam'ın BOS'a geçişi clavulanic acidten daha iyidir. İnflame meninkslere sulbactam serum miktarının %34, tazobactam %30'u kadar geçer. Serum yarılanma ömürleri bir saattir ve böbrekle atılırlar. Clavulanate, kreatinin klirensi 10 ml/dak altına inmedikçe vücutta birikmez; sulbactam, klirens 30 ml/dak; tazobactam, 40 ml/dak altına inmedikçe 1 saatlik normal serum yarılanma ömrü artmaz.

Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanması gerekir; kreatinin klirensi 10-50 arasında olan hastalara mutad doz 8-12 saatte bir; kreatinin klirensi 10 ml/dak'dan dan az ise 24 saatte bir verilir.

Klinik Kullanım ve Doz Günümüzde klinikte clavulanate, sulbactam ve tazobactam'la kombine edilmiş beta-laktam antibiyotik preparatları kullanılmaktadır. Bunlar amoxicillin + clavulanic acid, ticarcillin + clavulanic acid, ampicillin+sulbactam, cefoperazone+sulbactam ve piperacillin+tazobactam'dır. Bazı ülkelerde sulbactam ayrıca tek başına da pazarlanmakta ve başka bir beta-laktamla birlikte kullanılabilir. tedir.

β -laktamaz inhibitörlü antibiyotikler etkili oldukları bakterilerin (Tablo 16.16) etken olduğu pnömoni, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve karın içi infeksiyonlar dahil değişik sistemik infeksiyonlarında kullanılırlar.

Amoxicillin clavulanate: β -laktamaz yapan *S.aureus*, *H. influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *H.ducreyi*, *Bacteroides* spp ve bazı Entrobacteriaceae cinsi bakteriler üzerine etkilidir. *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve methicilline dirençli *S. aureus* üzerine etkisi yoktur. Ayrıca penicilline dirençli *S. pneumoniae* üzerine etkili değildir.

Amoxicillin clavulanate, otit media, sinüzit, kronik akciğer hastalarının akut atakları, üriner sistem infeksiyonu, insan ve hayvan ısırıkları sonrası gelişenler dahil deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının ve diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Düşük riskli kanserli hastalarda gelişen febril nöropenide ciprofloxacine kombine ederek kullanılır.

Erişkinlerde oral olarak 500/125 mg'lık formu her 8 saatte bir verilir; günde iki kez verilen formları (875/125 mg) da vardır.

Tablo 16.16 BL/BLI grubu antibiyotiklerin birinci veya alternatif seçeneği olduğu bakteriler

1. seçenek	Alternatif seçenek
<i>Capnocytophaga canimorsus</i> (AM/CL*, AM/SB)	<i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i> (AM/SB, SB/CEF)
<i>Eikenella corrodens</i> (SAM, AM/CL)	<i>Enterobacter</i> spp (TC/CL, PIP/TZ)
<i>E.coli</i> (BL/BLI)	<i>Klebsiella</i> spp (AM/SB, TC/CL, PIP/TZ)
<i>H.influenzae</i> (AM/CL, AM/SB)	<i>Morganella</i> spp (BL/BLI)
<i>M. catarrhalis</i> (AM/CL)	<i>Pasteurella multocida</i> (AM/CL)
	<i>Plesiomonas shigelloides</i> (AM/CL)
	<i>Proteus vulgaris</i> (BL/BLI)
	<i>S. marcescens</i> (TIC/CL, PIP/TZ)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (TC/CL)

* AM/SB:ampicillin sulbactam, AM/CL:amoxicillin clavulanate, BL/BLI:Beta-laktamaz inhibitörlü penicillin, PIP/TZ:piperacillin tazobactam, SB/CEF:sulbactam cefoperazone, TC/CL:ticarcillin clavulanate

Ticarcillin clavulanate: β -laktamaz üreten *S.aureus*, *N.gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *M.catarrhalis*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, ve *Bacteroides* spp üzerine tek başına ticarcilline göre artmış bir aktivite gösterir; *S. maltophilia* üzerine etkilidir. Bush grup 1(Richmond-Sykes sınıf I) beta-laktamaz oluşturan bakterilere (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*) karşı etkili değildir. Enterokoklar orta derecede dirençlidir. Ticarcilline dirençli olan *P.aeruginosa* kökenleri hücre duvarından antibiyotiğin azalmış geçirgenliği nedeniyle dirençlidir.

Klinikte, bakteremi, toplumdaki ve hastaneden kazanılan pnömoni (özellikle aspirasyon pnömönileri), üriner infeksiyon, karın içi veya pelvis infeksiyonları, osteomyelit, ciddi deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve polimikrobik infeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tobramicin veya amikacin gibi bir aminoglikozitle kombine edilerek febril nötropenide kullanılabilir.

Parenteral uygulanır. 3 g ticarcillin+0.1 veya 0.2 g clavulanic acid içeren preparatları vardır. 4-6 saatte bir 3.1 g, 8 saatte bir 3.2 g uygulanır. Kreatinin klirensi 30 ml/dak altına inince doz azaltılır.

Ampicillin sulbactam: β -laktamaz yapan *S.aureus*, *H. influenzae*, *H.ducreyi*, *N.gonorrhoeae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, ve *Bacteroides* spp üzerine aktivite gösterir. Sulbactam'ın özel etkisinden dolayı *Acinetobacter* spp üzerine etkili olabilir. Bush grup 1(Richmond-Sykes sınıf I) β -laktamaz oluşturan bakterilere(*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*) karşı etkili değildir. Bu tip β -laktamazlar indüklenenbilir enzimlerdir.

Ampicillin sulbactam, duyarlı bakterilerle gelişen sinüzit, otitis media, kronik akciğer hastalıklarının akut atakları, aspirasyon pnömönileri, hastanede gelişen stafilkoksik veya anaerobik pnömöniler, hastane dışında gelişen üriner sistem infeksiyonları, gonokok infeksiyonları, hastane dışında gelişmiş karın içi infeksiyon ve apseler, beyin apseleri, stafilkokok veya anaerobik bakterilerin neden olduğu cilt-yumuşak doku infeksiyonları ve osteomyelitlerde (diyabetik ayak gibi) infeksiyonun ciddiyetine göre oral veya parenteral yoldan kullanılabilir. Ampicillin sulbactam, temiz kontamine yara oluşan cerrahi girişimlerde(baş boyun cerrahisi, karın cerrahisi, jinekolojik cerrahi) profilaksi amacıyla kullanılabilir.

Ülkemizde oral ve parenteral uygulanan bileşikler vardır. Parenteral (iv, im) yoldan infeksiyonun ağırlığına göre 1.5-3 g günde 4 kez uygulanır. Bir günde verilebilen maksimal sulbactam dozu 4 g'dır.

Hafif infeksiyonlarda oral preparatları kullanılabilir. Oral kullanım tercih edilirse mutad ampicillin dozu dikkate alınarak, günde dört kez verilir.

Cefoperazone sulbactam: Methicilline duyarlı stafilkokoklar, streptokoklar, tip 1 β -laktamaz üretenler hariçindeki Enterobacteriaceae üyeleri, *Acinetobacter* spp'lerin çoğu, *Pseudomonas* spp'lerin çoğu(tip 1 β -laktamaz üretenlere etkisiz), *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, *Bacteroides* spp ve diğer anaeroplardan çoğu sulbactam cefoperazona duyarlıdır.

Özellikle hastanede duyarlı organizmalarla gelişen pnömoni, üriner infeksiyon, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit, bakteremi/sepsis, febril nötropeni, intraabdominal ve jinekolojik infeksiyonlarda kullanılabilir.

İnfeksiyonun ağırlığına göre parenteral yoldan cefoperazone kısmı 1-4 g (maksimum 8 g/gün cefoperazone) olacak şekilde günde 2-4 kez uygulanır.

Piperacillin tazobactam: Tazobactam ilavesiyle beta-laktamaz yapan stafilkokoklar, değişik anaerobik ve bazı aerobik gram negatif çomaklar gibi bakteriler üzerine piperacillinin aktivitesi artırılmış kombine preparatıdır. Direnç piperacillin'in azalmış hücre duvar geçirgenliğine bağlıysa tazobactam etkiyi artırmaz.

Piperacillin tazobactam, *S.aureus* (methicilline dirençliler hariç), enterokoklar, anaerob bakterilerin çoğu, *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *M. catarrhalis*, *H.influenzae*, Enterobacteriaceae üyeleri ve *P.aeruginosa* dahil gram negatif bakteriler üzerine etkilidir. Tazobactam, kromozomca kodlanan beta-laktamaz(sınıf I) üzerine kısmi inhibisyon yapmakla birlikte, bu tip beta-laktamaz yapan bakterilerin(*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*) tedavisinde etkisizdir.

Methicilline dirençli stafilkokoklar, vancomycine dirençli enterokoklar, *Corynebacterium jeikeium*, piperacilline azalmış hücre duvar permeabilitesi olan *P.aeruginosa* üzerine etkisizdir.

Gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerine ticarcillin clavulanic acidten daha etkilidir. Gram pozitif bakterilere etkisi ampicillin sulbactam ile aynıdır.

Ciddi baş boyun infeksiyonları, nozokomiyal sinüzit, pnömoni (*P.aeruginosa* pnömönisinde aminoglikozitler ile kombine edilmelidir), deri ve yumuşak doku infeksiyonları, karın içi infeksiyonlar, diyabetik ayak gibi polimikrobik infeksiyonlar ve febril nötropenide (bir aminoglikozitle kombine olarak) kullanılır.

Piperacillin tazobactam 3.375 g dozunda günde 4 kez, 4.5 g dozunda 3 kez uygulanır.

Yan Etkiler Sulbactam, clavulanic acid ve tazobactam+β-laktam antibiyotik kombinasyonları deri döküntüleri, sindirim sistemi bozuklukları (bulantı) yapar; ağız yolundan alınınca sıkça ishale neden olabilirler. Günde 375 mg'dan daha fazla clavulanate ishal sıklığını artırır. Karaciğer enzimlerini yükseltebilirler; clavulanate kolestatik sarılığa neden olabilir. Lökoopeni, trombositopeni, trombosit agregasyon inhibisyonu, anemi, yalancı Coombs pozitifliği, infüzyon ilişkili flebit, hipokalemi, tuz ve su yüklenmesi, anafilaksi, *Candida* superinfeksiyonu yapabilirler.

Sulbactamli preparatların kas içine uygulanması ağırlıdır, bu lidokain katılarak azaltılır.

Gebelerde bu ilaçlarla ilişkili her hangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir ve endikasyon durumunda dikkatle kullanılabilirler. FDA'ya göre grup B'de yer alırlar.

İlaç Etkileşimleri Birlikte kullanım halinde aminoglikozitleri inaktive ederler; bu nedenle uygulanma öncesi bu iki grup antibiyotik karıştırılmamalıdır.

Karbapenemler

Karbapenemler, beta-laktam antibiyotiklerin en yeni grubunu oluşturan, spektrumları çok geniş antibiyotiklerdendir. Gram-negatif, gram-pozitif aerob bakteriler ve anaerob bakterilere etkili olabilen karbapenemlerin klinik kullanımda olan üyeleri imipenem ve meropenemdir; son yıllarda bu grubun üçüncü üyesi ertapenem de kullanım alanına girmiştir; oral bir karbapenem olan faropenem ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ülkemizde imipenem ve meropenem kullanımdadır.

Kimya Yapısı Karbapenemler; temel olarak bir beta-laktam halkası içerirler. Diğer beta-laktamlardan farklı olarak 1 pozisyonundaki karbon atomu sülfür ile yer değiştirmiştir ve beş üyeli halka yapısının 2 ve 3 numaralı karbon atomları arasında da satüre olmamış bir çift bağ içerirler. Moleküldeki hidroksietil yan zinciri, penicillin ve cephalosporinlerin cis konfigürasyonundan farklı olarak karbapenemlerde trans konfigürasyonundadır. Bu farklılık karbapenemlere diğer beta-laktamalara oranla daha güçlü bir beta-laktamaz dayanıklılığı sağlar.

Meropenem, imipenemden farklı olarak 1 pozisyonunda bir metil grubu içerir; bu yapı renal dehidropeptidaz-1 enzimine karşı dayanıklılık sağlar.

İmipenem, renal dehidropeptidaz-1 tarafından hidrolize uğratılıp inaktive edilmesini önlemek için cilastatinle 1:1 oranında kombine edilerek kullanılır.

Etki Mekanizmaları Karbapenemler, diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi penicillin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanıp, bakteriyel peptidoglikan sentezini inhibe ederler; sonuçta hücre duvarı sentezi inhibe olan bakteri lizise uğrar ve ölür. Başlıca bağlanma yerleri PBP-2 olmakla birlikte karbapenem türevleri arasında bazı farklılıklar vardır. Gram-negatif bakterilerde imipenem daha çok PBP-2 ve PBP-1'e bağlanırken, meropenem daha çok PBP-2 ve PBP-3'e bağlanır. Bakteri cinsleri arasında PBP bağlanması açısından farklar olabilir; örneğin, her iki karbapenem *Escherichia coli*'de başlıca PBP-2'ye bağlanırken, *Pseudomonas aeruginosa*'da meropenem PBP-2 ve PBP-3'e, imipenem ise sadece PBP-2'ye bağlanmaktadır. Gram-pozitif bakterilerde de karbapenemler PBP-2'ye bağlanırlar. Her iki türev de methicilline duyarlı stafilokokların PBP'lerine güçlü bir şekilde bağlanırlar. Methicilline dirençli stafilokokların PBP'lerine de bağlanmalarına karşın, bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotikler kullanılmaz.

Karbapenemlerin geniş etki alanları, gram-negatif bakterilerin hücre duvarlarından hızlı bir biçimde geçebilmeleri yanında, PBP'lere seçici afiniteleri ve beta-laktamaz enzimlerinin çok büyük bölümüne dirençli olmalarından kaynaklanmaktadır.

Direnç Mekanizmaları Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecium* ve methicilline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile methicilline dirençli koagülaz-negatif stafilokoklarda görülen direnç bu bakterilerin PBP'lerinin karbapenemlere olan afinitesinin azlığından kaynaklanmaktadır.

Gram-negatif bakterilerde görülen karbapenem direnci başlıca iki yolla gelişir: 1. Karbapenemaz üretimine bağlı enzimatik inaktivasyon, 2. Karbapenemlere karşı geçirgenliğin azalması veya kaybolması.

Karbapenemler, her türlü (indüklenebilir beta-laktamaz, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz -ESBL-dahil) beta-laktamaz enzimlerine karşı oldukça dayanıklıdır. Mutant bakteri seleksiyonu da engellendiğinden tedavi sırasında direnç gelişimi görülmez. ESBL üreten bakteriler ceftazidime, cefotaxime gibi 3. kuşak sefalosporinlere, üreidopenisilinler, aztroenam ve hatta dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençlidirler; karbapenemler bu enzimlere de dayanıklıdırlar. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* tarafından üretilen ve tüm beta-laktam antibiyotikler dışında karbapenemleri de inaktive eden çinkoya bağımlı güçlü bir karbapenemaz yukarıdaki bakterilerden başka *Bacillus cereus*, *Flavobacterium odoratum* ve *Aeromonas hydrophilia* tarafından da üretilmektedir.

Son yıllarda *Bacteroides fragilis* başta olmak üzere bazı *Bacteroides* türlerinde de karbapenemaz yapımı bildirilmekle birlikte henüz önemli bir sorun gözlenmemektedir.

Karbapenemlere karşı geçirgenliğin azalmasına bağlı direncin en tipik örneği *P.aeruginosa*'da görülen dirençdir. *P.aeruginosa*'da Opr D adı verilen bir porinin kaybı veya bir efflux (pompa) sisteminin aktive olması tedavi sırasında direnç gelişimine neden olabilir. Ancak bu durum diğer beta-laktamlara karşı dirence neden olmaz. Üstelik bu tür kökenlerden bazılarının da meropeneme duyarlı kaldıkları bildirilmektedir. Bu da dirence sadece permeabilite azalması ile açıklanamıyacağını, kromozomal bir beta-laktamazın da bu tür dirence katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Bazı *P.aeruginosa* kökenlerinde çok sayıda beta-laktam antibiyotik yanında kinolon direncinin de görüldüğü ve intrinsek direnç adı verilen bir dirençten söz edilmektedir. Bunun nedeninin aktif bir transport sistemi olabileceği ileri sürülmektedir. Bu dirence sahip bazı suşların da sadece meropeneme direnç gösterirken imipeneme duyarlı kalabilecekleri gözlemlenmektedir.

Diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında oldukça az görülen karbapenem direncinin klinik olarak en önemlisi *P.aeruginosa* kökenlerinde görülen ve tedavi sırasında gelişen dirençtir. Bu dirençte önceden karbapenem kullanımı, yoğun bakım izolatu olma, alt solunum yolu infeksiyonu etkeni olma ve bu ajanların düşük dozda kullanımları bu tür direncin gelişiminde risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

Antibakteriyel Etki Spektrumu Karbapenemlerin etki spektrumu son derece geniş olup, gram-pozitif ve gram-negatif, aerop ve anaerop çok sayıda mikroorganizmalar üzerine etkilidirler. *S. maltophilia*, *B.cepacia*, *Corynebacterium JK*, *E. faecium* ve methicilline dirençli stafilokoklar gibi az sayıda mikroorganizma türlerine etki etmezler. *E. faecalis*'e orta derecede bakteriyostatik etki gösterirler, ama bu klinik olarak anlamlı değildir.

Penicilline dirençli pnömokoklarda karbapenemlerin minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) yükselmiş olmakla birlikte duyarlılık sınırları içindedir. İmipenemin gram-pozitif bakterilere karşı in-vitro etkinliğinin meropeneme oranla biraz daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Karbapenemlerin gram-negatif bakterilere karşı etkinlikleri son derece iyidir. ESBL ve kromozomal beta-laktamaz üreten kökenler dahil olmak üzere gram-negatif enterik bakterilerin %90'ından fazlasına, ayrıca *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri gibi non-fer-

mentatif bakterilere, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae*'ye de son derece etkilidirler. Meropenemin gram-negatif bakterilere, özellikle *P.aeruginosa*'ya etkinliği imipeneme oranla biraz daha iyi olduğu iddia edilmektedir. Bu özellik meropenemin, imipeneme göre bakteri dış membran protein porinlerinden daha hızlı ve iyi penetre olması ve *P.aeruginosa*'da birden fazla hedefe bağlanması ile açıklanmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yoğun bakım infeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas* spp ve *Acinetobacter* spp kökenlerinde karbapenemlere karşı yüksek oranda direnç geliştiği bildirilmektedir.

Clostridium difficile dışında tüm anaerop bakterilere karşı *Bacteroides fragilis* dahil olmak üzere mükemmel etkinlikleri vardır. Anaerobik etki genellikle klindamisinden daha fazla olup en az metronidazol kadardır. Bu nedenle karbapenem kullanımı sırasında anaerop bir infeksiyonda ikinci bir antianaerop ajanın ilavesi gereksizdir.

Ertapenemin spektrum olarak farkı penisilin-makrolid ve kinolonlara dirençli pnömokoklara karşı etkili olabilmesidir. *Haemophilus* spp, *M.catarrhalis* ve Enterobacteriaceae üyelerine imipenem kadar etkilidir. Ertapenemin, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer non-fermentatif gram negatif çomaklara karşı etkinliği yoktur.

Faropenem'in etki spektrumu diğer karbapenemlere benzemekle birlikte, *Serratia* spp, *Acinetobacter* spp, *B. cepacia*, *P.aeruginosa* üzerine etkisi yoktur.

Farmakolojik Özellikler İmipenem, meropenem ve ertapenem arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, genelde benzer farmakolojik özelliklere sahiptirler. Hepsi mide asidine duyarlı olduğundan ağızdan verilmezler. Suda erirler, yağda çözünmezler; meropenemin suda çözünmesi daha iyidir. Faropenem oral yolla kullanıma uygundur.

İmipenem insanlarda böbrek tubulus hücreleri tarafından salgılanan DHP-1 enzimi ile inaktive edilir. Bu enzim, imipenem molekülündeki beta-laktam halkasını parçalayıp, hidrolize uğratar ve etkisiz hale getirir. Bunu önlemek için DHP-1 enzimini bloke eden cilastatin 1:1 oranında imipenemle kombine edilmiş halde klinikte kullanılır. Meropenem ise DHP-1 enzimine dayanıklıdır ve cilastatin ile kombine edilmesine gerek yoktur.

İmipenem ve cilastatinin plazma proteinlerine bağlanma oranları %25, meropenemin plazma proteinlerine bağlanma oranı %10 civarındadır; yeni bir karbapenem olan ertapenem %92 oranında serum proteinlerine bağlanır.

İmipenem, cilastatin, meropenem ve bunların metabolitleri hemen hemen yalnızca böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon ile elimine edilir. Yarılanma ömürleri, imipenem ve meropenemin 1, ertapenemin 4.7, faropenemin 1 saattir.

Böbrek yetmezliği, imipenem-cilastatin ve meropenemin farmakokinetiğini etkiler. Nefropatili hastalarda imipenemin yarı ömrünün orta derecede uzama (maksimum 4 saate varan) gösterdiği rapor edilmiştir. Cilastatinin ve açık laktam metabolitinin farmakokinetik özellikleri ise böbrek yetmezliğinde daha fazla etkilenir. Hemodiyaliz hastalarında bunların yarı ömürlerinin 16 saate kadar uzadığı gösterilmiştir. Ciddi böbrek yetmezlikli hastalarda imipenemin nispeten kısa yarı ömrü muhtemelen imipenemin spontan degradasyonuna bağlıdır. Oysa, cilastatin daha stabildir. Son dönem böbrek hastalarında kullanılan meropenemin yarılanma ömrü 6.8 saate uzarken, açık laktam metabolitlerinin yarılanma ömrü 24 saate kadar uzamaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılması gerekir.

İmipenem, meropenem, açık laktam metabolitleri ve cilastatin düşük molekül ağırlıklı bileşikler olup hemodiyaliz sırasında belirgin olarak uzaklaştırılırlar. Ciddi karaciğer yetmezlikli hastalarda yapılmış iyi çalışmalar olmamasına rağmen, imipenem ve meropenemin karaciğer yetmezlikli hastalarda kullanımında önemli bir sakınca yoktur.

Karbapenemlerin doku ve vücut sıvılarındaki dağılımları oldukça iyidir. Her iki ajan da özellikle inflamasyon varlığında beyin-omurilik sıvısına (BOS) oldukça iyi geçerler. Meropenem, imipeneme göre BOS'a daha iyi geçer. Her iki ajan da akciğer dokusu, plevra ve bronş mukozasında, periton sıvısında, vezikül sıvılarında, jinekolojik dokularda, deride, kemik ve eklem dokularında oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Safra ile atılımları minimal olduğundan barsak florasında önemli değişikliklere yol açmazlar.

Gebelikte kullanım açısından imipenem C, meropenem ve ertapenem B kategorisindedir.

Klinik Kullanım Karbapenemler, ciddi seyirli değişik infeksiyonlarda kullanılabilir; özellikle diğer antibiyotiklere dirençli bakterilerle gelişen nozokomiyal infeksiyonlar ve bağışıklığı baskılanmış konakta gelişen infeksiyonlar için saklanmaları uygundur.

ESBL veya indüklenebilir beta-laktamaz yapan Enterobacteriaceae üyesi bakteriler (*Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Morganella* spp), *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter* spp gibi bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonlarda ilk tercih edilebilecek antibiyotikler arasında karbapenemler yer alır.

Karbapenemler aşağıdaki klinik durumlarda tercih edilir:

1. Ciddi seyirli nozokomiyal infeksiyonlar: bakteremi/sepsis, endokardit(etken gram negatif ise), pnömoni, komplike üriner sistem infeksiyonları, ciddi seyirli deri ve yumuşak doku infeksiyonları(özellikle perine bölgesine lokalize olanlar ve diyabetik hastalarda gelişen infeksiyonlar), osteomyelit

2. Çok ilaca dirençli bakterilerle (*Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* spp) gelişen infeksiyonlar; çok ilaca dirençli *Pseudomonas* infeksiyonlarında, etken duyarlıysa ve tercihen kombinasyon halinde kullanılır.

3. Polimikrobik (aerop, anaerop) infeksiyonlar

4. Ciddi seyirli karın içi infeksiyonları(monoterapi)(aminoglikozitlerin toksik etkilerinden kaçınmak için); imipenem, safra kesesi ve yolları infeksiyonlarının tedavisinde ve akut nekrotizan pankreatitli hastalarda profilaktik olarak verilince etkili bulunmuştur.

5. Nötropenik ateş(monoterapi veya kombinasyon)

6. MSS infeksiyonları: menenjitler ve beyin abselelerinde kullanılabilirler. İmipenemin potansiyel epileptik etkisi nedeniyle menenjit tedavisinde meropenem tercih edilir.

Daha ucuz seçeneklerin olması, direnç gelişme riskinin önlenerek gerekli durumlarda klinik kullanım için saklanmaları amacıyla aşağıdaki durumlarda karbapenemlerin kullanımından kaçınılmalıdır:

a. Hastane dışında gelişen infeksiyon hastalıklarının çoğu

b. Ciddi *Pseudomonas* infeksiyonlarında (özellikle pnömoniler) tek başına kullanım

c. *P. aeruginosa* dışındaki *Pseudomonas* infeksiyonları

d. *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları

e. Ciddi seyirli *Enterococcus faecalis* infeksiyonları

f. Methiciline dirençli *S. aureus* infeksiyonları

g. Cerrahi profilaksi

Ertapenem ve faropenemle ilgili klinik araştırmalar devam etmektedir.

Doz İmipenem dozu mikroorganizmanın duyarlılığı ve tedavi edilen infeksiyon tipine bağlıdır. Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda önerilen günlük doz 6 saatte bir 500 mg iv'dir; zayıf vücutlu kimselerde ilaç 25 mg/kg/gün olarak uygulanır. Daha yüksek dozlar nisbeten dirençli mikroorganizmalarla (*P.aeruginosa*) oluşan infeksiyonlarda veya antibiyotığın iyi konsantre olmadığı yerlerin infeksiyonlarında ve çok ciddi seyirli infeksiyonlarda tercih edilir (6 saate bir 1 g). Ciddi seyirli olmayan infeksiyonlarda imipenem im olarak uygulanabilir.

Böbrek yetmezliği derecesine göre doz ayarlanır; kreatinin klirensi 50 ml/dak altında ise doz ayarlaması zorunludur. Kreatinin klirensi 30ml/dak olanlarda 500mgx2 uygulanır. Hemodiyalizle imipenemin %40-70, silastatinin birazı uzaklaştırılmış olur; bu nedenle diyaliz sonrası ilave doz verilmesi gerekir (imipenem için 500 mg).

Meropenemin günlük erişkin dozu, normal böbrek fonksiyonlu kişilerde, 8 saatte bir iv 0.5-1.0 gm'dir. Menenjit tedavisinde ise 8 saatte bir 2 g iv uygulanır. Meropenem, 5 dakikadan fazla bir sürede iv bolus olarak veya 15-30 dakikada infüzyon halinde uygulanır. im olarak uygulanabilen formülü vardır; bir kerede uygulanan doz 500mg'dan fazla olacaksa iv yol tercih edilir.

Böbrek yetmezliği derecesine göre doz ayarlanır. Kreatinin klirensinin 26-50 ml/dak olması halinde dozlar 12 saatte bir uygulanır. Kreatinin klirensi 16-25 ml/dak ise 250-1000 mg'lık dozlar 12 saatte bir uygulanır. Hemodiyalizde olan hastalarda günde bir kez 250-1000 mg uygulama yapılır. Hemodiyaliz sonrasında doz tekrarı gerekir. Periton diyalizi sonrasında durumun ne olacağını araştırılan yayın yoktur.

Ertapenem günde tek doz 1 g uygulanır.

İstenmeyen Etkiler Karbapenemler genel olarak iyi tolere edilen ilaçlardır. En ciddi yan etki özellikle santral sinir sistemi (SSS) patolojisi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde imipenem kullanımı sırasında görülen nörolojik belirtilerdir. Bu nedenle imipenem/cilastatin, SSS patolojisi olanlarda, özellikle menenjitlerde ve 4 gramı aşan dozlarda kullanılmamalıdır. Aynı yan etki meropenem kullanımı sırasında yaşlı ve böbrek yetmezlikli kişilerde bile görülmemektedir.

İmipenem/cilastatinin bir diğer sık görülen yan etkisi ise bulantı-kusma (%3-4) gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Nötropenik hastalarda bu oran çok daha artabilmektedir. Meropenemde bu yan etkilerin sıklığı %0.9 civarında olup bolus şeklinde verildiğinde bile sıklık artmamaktadır.

Dışkıda çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaları nedeniyle her iki ajanın da ishal oluşturma potansiyelleri son derece düşüktür.

Karaciğer enzimlerinde hafif veya orta düzeyde yükselmeler yapabilirler.

Aşırı duyarlılığa bağlı ateş, deri döküntüsü, anafaksi yapabilirler.

Nadiren Coombs pozitif hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni ve eozinofili gibi hematolojik reaksiyonlar görülebilmektedir.

Uygulama bölgesinde lokal flebit yapabilirler.

İlaç Etkileşimleri Üçüncü kuşak sefalosporinlerle veya diğer geniş spektrumlu penisilinlerle (piperacilin, ticarcillin) beraber kullanılıncaya antagonyizma görülebilir; karbapenemlerin indüklediği beta-laktamazlar diğer beta-laktam antibiyotiklerin etkisini azaltabilir. İmipenem gancyclovirle beraber kullanılıncaya daha sık konvülsiyona neden olmaktadır. Probenecid, karbapenemlerle aktif böbrek tubuler sekresyonu için yarışır; karbapenemlerin birikimini artırıp toksisitede artmaya neden olur.

Monobaktamlar

Aztroenam, pirazmonam, tigemonam, carumonam gibi üyelerin olduğu monobaktamlar grubu içinde günümüzde klinik kullanımda olan tek bileşik ilk kez *Chromobacter violaceum*'dan elde edilen ve daha sonra temel yapıda bazı değişikliklerin yapıldığı aztroenamdir.

Yapı Monosiklik yapıda bir çekirdek içerirler ve bu nedenle diğer beta-laktamlardan yapı farklılığı gösterirler.

Etki Mekanizması Etki mekanizması tüm beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi hücre duvarı sentezinin inhibisyonu yoluylaadır. Aerop gram-negatif bakterilerin PBP-3'üne bağlanır ve yaşaması mümkün olmayan uzun filamentöz şekillerin oluşumuna neden olur. Gram-pozitif bakteriler ve anaeroplardan PBP'lerine karşı afinitesi yoktur ve bu bakterilerin PBP'lerine bağlanmadığından gram-pozitif ve anaerop bakterilere etkinliği yoktur.

Direnç Mekanizmaları Aztroenama karşı bakterilerde gözlenen en önemli direnç mekanizması beta-laktamaz aktivitesine bağlı enzimatik inaktivasyondur. Aztroenam, molekül yapısındaki 4-alfa metil grubu sayesinde, gram-negatif enterik çomaklar tarafından bol miktarda üretilen ve Bush sınıflamasında Grup 2 içinde yer alan plazmid kökenli TEM-1 ve TEM-2 enzimlerine, *K.pneumoniae*'nin SHV-1 ve *P.aeruginosa*'nın PSE-1 enzimlerine oldukça dayanıklıdır. Buna karşın yine aynı grup içinde yer alan ve son yıllarda giderek önem kazanan başta *K.pneumoniae* ve *E.coli* olmak tarafından üretilen "extended spektrumlu beta-laktamazlar" adı verilen enzimler tarafından kolaylıkla hidrolize uğratarak inaktive edilirler.

Aztroenama karşı gelişen dirençten sorumlu iki mekanizma daha vardır. Birincisi aztroenamın bağlandığı PBP-3 deki modifikasyonlar olup, bu mekaniz-

manın tek başına önemi gösterilememiştir. Diğer ise bazı *P.aeruginosa* kökenlerinde görülen ve dış membran geçirgenliğinin azalması sonucu ortaya çıkan ve diğer geniş spektrumlu beta-laktamlara da dirençten sorumlu olan mekanizmadır.

Antibakteriyel Spektrum Aztroenamın antibakteriyel aktivitesi aerobik gram-negatif bakterilerle sınırlıdır; çünkü, gram-pozitif bakteriler ve anaeroplardan PBP'lerine karşı afinitesi ve dolayısıyla bu bakterilere karşı etkinliği yoktur.

Enterobacteriaceae ailesi üyeleri genellikle aztroenama duyarlıdır. Ancak, *E.coli*, *K.pneumoniae* kökenleri tarafından üretilen ESBL karbapenemler dışındaki tüm beta-laktamlarda olduğu gibi aztroenamı da hidroliz ederler.

Salmonella ve *Shigella* türlerine oldukça etkilidir. *Neisseria* türleri, *Moraxella catarrhalis* ve *H.influenzae* gibi non-enterik gram-negatif bakterilere genellikle etkilidir.

Aztroenam güçlü bir beta-laktamaz indükleyicisi olmadığı ve beta-laktamazlar için iyi bir substrat oluşturmadığı halde, etkisi birçok *Enterobacter*, *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* ile birçok *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* kökenine karşı beta-laktamaz üretimi nedeniyle iyi değildir.

Farmokokinetik Özellikler Oral uygulanan aztroenamın gastrointestinal absorpsiyonu iyi değildir. Çünkü, fekal flora molekülü inaktif hale çevirir. Oral alınan dozun sadece %1'i metabolik olarak aktif halde kalabilir. Kas içi injeksiyonu takiben hızlı ve tam emilim görülür ve 60 dakika içinde maksimum serum yoğunluklarına ulaşılır. Dama içi ve kas içi uygulamalardan bir saat sonraki serum miktarları hemen hemen aynıdır.

Aztroenamın serum yarılanma ömrü 2 saattir. Serum proteinlerine ortalama %56 oranında bağlanır. Aztroenam tüm vücut sıvı ve dokularına oldukça iyi dağılır. Kemik, yağ dokusu, karaciğer, safra kesesi, akciğer, böbrek, barsak ve prostat dokularında terapötik düzeylere ulaşır. Ayrıca tükürük, balgam, safra, bronş sekresyonları, perikard, plevra ve periton sıvılarında da saptanır. İnflamasyon meninkslere iyi geçer ve BOS'da terapötik düzeylere erişir. Geniş bir pH aralığında aktif olması nedeniyle beyin abselerinin tedavisinde yararlıdır.

Aztroenamın eliminasyonu böbreklerden glomerüller filtrasyon ve tubuler sekresyon yolu ile olur. Uygulanan dozun %60-70'i idrarda değişmemiş şekilde saptanır. İdrar, serum ve dışkıda aktif metabolitlerine rastlanmaz.

Böbrek yetmezlikli hastalarda serumdaki düzeyi yükselir ve serum yarılanma ömrü uzar. Kreatinin klirensi 10'un altına inen hastalarda yarılanma ömrü 8 saate kadar uzar. Karaciğer yetmezlikli hastalarda ise serum yarılanma ömründeki uzama ihmal edilebilir düzeydedir. İlaç hemodiyalizle kısmen uzaklaştırılır. Dört saatlik bir hemodiyaliz sonrası ilacın yaklaşık %25-50'si uzaklaşmış olur.

Gebelikte kullanım açısından aztroenam B kategorisindedir.

Klinik Kullanım ve Doz Aztroenam, sadece gram negatif aerop bakterilere etkili olduğundan bu bakterilere olduğu kanıtlanan infeksiyonlarda tek başına, aksi halde kombine tedavinin bir üyesi olarak kullanılır. Aztroenam, anaeroplardan, gram pozitif bakterilerin etken olma olasılığının yüksek olduğu hallerde empirik tedavide asla kullanılmamalıdır. Son yıllarda başta yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere dirençli kökenlerin artması (*Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Citrobacter*) aztroenamın empirik tedavide kullanımını kısıtlamaktadır.

Aztroenam, gram pozitifler ve anerop floranın basılanmasına ve kolonizasyon bölgelerinde aşırı üremelere neden olmadığından, uygun durumlarda tercih edilmesi hasta için avantaj sağlar.

Duyarlı bakterilerle oluşan aşağıdaki infeksiyonlarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır:

Üriner sistem infeksiyonları (sistit, pyelonefrit): Özellikle aminoglikozitlerin nefrotoksik etkileri nedeniyle kullanımının sorunlu olduğu yaşlılarda, böbrek veya karaciğer yetmezlikli hastalarda oldukça iyi bir alternatiftir

Alt solunum yolu infeksiyonları: Özellikle gram negatif bakterilerle olduğu kanıtlanan pnömonilerde tek veya kombine; aspirasyon pnömonilerinde kombine halde kullanılır.

Bakteremi ve sepsisemi: Etkenin Gram negatif olduğu toplum veya hastane kökenli sepsisemilerde gentamisin veya ceftazidim kadar etkili bulunmuştur. Etken bilinmiyorsa kombinasyon tedavisi yapılır.

Karın içi infeksiyonlar: Aztroenam düşük pH'de inaktif edilemediğinden, abselerin empirik tedavisinde aminoglikozitlere görece üstündür. Akut kolesistit ve kolanjitte clindamycinle kombine edilerek kullanılabilir. Birlikte kullanım durumlarında cefoxitinle kombine edilmez; çünkü cefoxitin indüklenebilir beta laktamaz uyarıcısıdır ve oluşan bu enzim aztroenamı etkisiz hale getirir.

Obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlar: Postpartum endometrit, pelvik sellülit ve pelvisin iltihabi hastalığı da

hil obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlarda, aztreonam +clindamycin/metronidazole kombinasyonu etkilidir.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, pediatrik infeksiyonlar için de kullanımı onaylıdır.

Febril nötropenide kombinasyon (vancomycin, amikacin+vancomycin, clindamycin, cefoperazone) halinde kullanılabilir.

Gram negatif bakterilerin etken olduğu osteomyelit, septik artrit, malign otitis eksterna, menenjit tedavisinde kullanılabilir. Gonore tedavisinde (1 g im tek doz; penisilinaz üreten kökenlerin tedavisinde de etkilidir) kullanılabilir.

Orta ve ciddi seyirli infeksiyonlar için 8 saate bir 1 g iv verilir; hayatı tehdit eden infeksiyonlarda, özellikle etken duyarlı *P. aeruginosa* ise 6 saatte bir 2 g'a kadariv verilebilir. Gram negatif bakterilerin etken olduğu üriner infeksiyonlarda günde 2 kez 500 mg im uygulama yeterlidir(aztreonam idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır). Böbrek fonksiyonu bozukluğunda doz ayarlanmalıdır. Kreatinin klirensi 10-30 ml/dak. olanlarda başlangıç 1-2 g'lık yükleme dozundan sonra dozlar yarıya inilerek verilir. Kreatinin klirensinin 10ml/dak.'dan az olduğu hallerde 0.5-2 g yükleme dozu sonrasında standart dozun 1/4 kadarı 6-8 veya 12 saat aralarla verilir. İlaç hemodiyalizle ve daha az bir dereceye kadar periton diyalizi ile uzaklaştırılır. Bu nedenle diyaliz sonrası ek 500 mg aztreonam verilmez. Karaciğer yetmezliğinde(böbrek yetmezliği yoksa) doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yan Etkiler Aztroenam yan etkiler açısından oldukça güvenli bir antibiyotiktir. İstenmeyen etkiler hastaların ortalama %7'sinde görülmesine karşın, tedavinin yarıda kesilmesini gerektiren etkiler %2'sinden azında görülür. En sık rapor edilen yan etkiler, intramüsküler injeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar ve tromboflebitdir. Sistemik reaksiyonlar arasında döküntü, bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Anaeroplora etkinin olmaması nedeniyle *C.difficile* enterokoliti görülmesi son derece enderdir. Hematolojik yan etkileri, nefrotoksisite ve ototoksisitesi yoktur. Nadiren orta düzeyde transaminaz yükselmeleri görülebilir. Diğer beta-laktamlarla çapraz reaksiyon göstermediğinden başka beta-laktamlara aşırı duyarlılığı olanlarda dikkatle kullanılabilir. Eozinofili, nötropeni, trombositopeni yapabilir.

İlaç Etkileşimleri Aynı infüzyon setinde birlikte verilirse aztreonam, nafcillin ve metronidazole ile geçimsizlik gösterir. Mikst infeksiyonların tedavisinde cefoxitin ile birlikte kullanılmamalıdır (cefoxitin İBL salınımını uyarır).

Kinolonlar

Kinolonlar 1962 yılında antimalaryal bir bileşik olan klorokinin sentezi sırasında bir yan ürün olan nalidixic asidin tesadüfen bulunmasıyla kullanıma girmiş olan geniş spektrumlu, sentetik ve bakterisid etkili antimikrobiyal ilaçlardır.

Yapısı Kinolonların ana çekirdeği bisiklik aromatik halkadan oluşur. Sekiz pozisyonunda C atomu varsa kinolon çekirdeği, N atomu varsa naftidon çekirdeği olarak adlandırılır. Bisiklik halkanın sağ tarafını oluşturan piridon halkası antibakteriyal etkinlik için gereklidir. Sol taraftaki halkanın 6 pozisyonundaki C atomuna bir florin atomu eklenmesiyle kullanımda olan fluorokinolonlar elde edilmiştir.

Kinolonlar da sefalosporinler gibi 4'kuşağa ayrılarak incelenmektedir. Kuşak sayısı arttıkça antibakteriyal spektrum artmaktadır. Kinolonların sınıflaması Tablo 16.17'de görülmektedir.

Etki Mekanizması Kinolonların hedefi bakteriyal topoizomerazlardır. Topoizomerazlar bakteriyal kromozomların replike olan ve replike olmayan bölgelelerinde hücrenel DNA'nın süpersarmal şeklinin sürdürülmesinde önemli rolleri vardır. Bakteri DNA'sının replikasyonu ve transkripsiyonu için çift sarmallı DNA'nın önce sarmallarına ayrılması gerekir. Ayrılma noktası önünde küçük bir hacme sığmak için aşırı pozitif sarmallaşma (süpersarmal) olur. DNA topoizomerazlar pozitif sarmalların arasına negatif sarmalları sokarak ayrışmalarını ve kırılan yerlerde yeniden kaynaşmalarını sağlar. DNA giraz olmaksızın ortaya çıkan aşırı pozitif sarmallaşma sonunda replikasyonu durdurur. Topoizomeraz tip IV ise replikasyon oluştuktan sonra yeni oluşan DNA molekülünün ayrılmasını sağlar. Bilinen 4 topoizomerazdan topoizomeraz tip II (DNA giraz) ve tip IV kinolonların hedefidir. Kinolonlar DNA- DNA giraz kompleksine yapışarak stabilizasyon sağlar. Sonuçta DNA'da onarılamayacak kırılmalar ortaya çıkar ve bu durum bakterinin ölümüne yol açar.

Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç Birinci kuşak kinolonlar ve bu kuşağın en sık kullanılan üyesi nalidixic asit sadece gram negatif bakterilere etkinliği nedeniyle yıllarca idrar yolları infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Kısa yarı ömrü, dar spektrumunu ve direnç gelişimi nedeniyle bugün artık kullanılmamaktadır.

İkinci kuşak kinolonlar ana kinolon halkasına fluorin eklenmesi ile elde edilmiştir. Bu kuşak gram negatif bakterilere etkinliklerinin yanı sıra stafilokokla-

Tablo 16.17 Kinolonların sınıflaması

1. Kuşak
Nalidixic asit
2. Kuşak
Norfloxacin
Pefloxacin
Ciprofloxacın
Enoxacin
Fleroxacin
Lomefloxacın
Ofloxacin
Rufloxacin
3. Kuşak
Grepafloxacin
Levofloxacin
Sparfloxacın
Tosufloxacin
Gatifloxacin
Pazufloxacin
4. Kuşak
Trovafoxacin
Clinafloxacın
Moxifloxacin

ra da orta veya iyi derecede etkinlik gösterirler. Ciprofloxacın ve ofloxacin idrar yolları infeksiyonlarında etkin olmalarının yanısıra atipik pnömoni etkenlerine de etkindirler. Ciprofloxacın *P.aeruginosa*'ya karşı en etkin kinolondur. İkinci kuşak kinolonlar idrar yolları infeksiyonları, duyarlı gram negatif bakterilerin etken olduğu tipik ve atipik pnömonilerde, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında ve osteomyelit tedavisinde (ciprofloxacın) kullanılabilir.

Üçüncü kuşak kinolonların streptokoklar ve atipik pnömoni etkenlerine karşı etkinlikleri daha iyidir. Ayrıca *H.influenzae* ve *M. catarrhalis*'e etkin olmaları nedeni ile toplumdan edinilen pnömonilerde güvenle kullanılabilirler. Günde tek doz kullanımları önemlidir. Bu grubun bir üyesi olan levofloxacin ülkemizde kullanıma sunulmuştur.

Dördüncü kuşak kinolonlar diğerlerinden farklı olarak anaerobik bakterilere karşı da etkilidirler. Günde tek doz kullanıma ve karaciğerde metabolize olmaları önemli avantajlarıdır. Diğerlerinin kullanıldığı endikasyonlara ilaveten nozokomiyal pnömonilerde, intraabdominal infeksiyonlarda ve penicillin / cephalosporin dirençli pnömokok infeksiyonlarında kullanılabilirler.

Kinolonlara direnç kromozomal olarak gelişir. Kromozomal mutasyonlar sonucu hedef subünitlerde, dış membran proteinlerinin ekspresyonlarında, alım/dışarı atım sürecinde ve topoizomerez IV'de değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Enterokok cinsi bakteriler, *Nocardia asteroides*, *Ureaplasma urealyticum* ve treponemalar kinolonlara doğal dirençlidir. Nozokomiyal metisiline duyarlı stafilokok suşlarının %10-30'u kinolonlara dirençlidir. Metisiline dirençli suşlarda direnç önemli ölçüde yüksek olduğundan MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kinolonlar kullanılmaz. Yine nozokomiyal gram negatif enterik basillerde direnç sıklığı %10'ların altındadır. Kinolon dirençli gram negatif enterik bakterilerin sıklığı her geçen gün artmaktadır. Nozokomiyal *P.aeruginosa*, diğer *Pseudomonas* suşları, *S.maltophilia* ve *Acinetobacter* cinsi bakterilerde direnç sık olarak karşılaşılmaktadır.

Toplumdan edinilmiş infeksiyonlardan elde edilen pnömokoklarda kinolon direnci yaklaşık %10 (ciprofloxacın) ve gonokoklarda yaklaşık %2 düzeyindedir. *H.influenzae*, *M. catarrhalis*, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ve *E.coli* için direnç sıklığı çok düşük olup, ülkelere göre değişmekle beraber %3'ün altındadır.

Farmakoloji Biyoyararlılıkları, doku penetrasyonları ve farmakokinetikleri mükemmel ajanlardır. Zirve serum konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşırlar ve proteine bağlanma oranları genellikle <%50'dir. Oral kullanım ile emilim mükemmel olup, intravenöz yol ile uygulamaya benzer kan seviyeleri sağlanabilir. Bu durum ardışık tedavi için kinolonlara üstünlük sağlar. İntravenöz kullanım için mevcut kinolonlar ciprofloxacın, ofloxacin, levofloxacin ve hepatotoksisite nedeniyle kullanımı sınırlandırılmış olan alatrofloxacın'dır.

Kinolonlar bronş mukozası, akciğer, safra kesesi, böbrek, prostat ve genital yollar başta olmak üzere çoğu dokulara çok iyi penetre olur. Çoğu gram negatif bakterilere karşı uzun postantibiyotik etkiye sahiptirler.

Çoğu kinolonların başlıca atılım yolları böbreklerdir. Pefloxacin, grepafloxacin, clinafloxacın, moxifloxacin ve trovafoxacin önemli ölçüde karaciğer yolu ile atılırlar.

Metalik katyonlar, demir, multivitamin-çinko kompleksleri, sukralfat ve antasidler kinolonların oral yolla kullanıldıklarında emilimlerini azaltırlar. Gıdalarla birlikte alınmaları emilimlerini önemli ölçüde azaltmaz. Ciprofloxacın aksine 3. ve 4. kuşak kinolonlar teofilin veya kafein metabolizmasını ve GABA'ı inhibe etmezler. Ciprofloxacın bazı NSAİ ilaçlarla birlikte verildikleri zaman nöbetlere yol açabilir.

Toksosite ve Yan Etkiler Oldukça iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Gastrointestinal rahatsızlık sıklığı %1-

5, MSS yan etkilerinin sıklığı %0.5-2'dir. Döküntü, ürtiker gibi allerjik reaksiyonlar ve fotosensitivitenin görülme sıklığı ise yaklaşık %1-2'dir. Trovafloxacin'in hepatotoksosite nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır. Grepafloxacin de ventriküler taşikardilere yol açtığından kullanılmamaktadır.

Gebeler ve çocuklarda kullanımını sınırlayan potansiyel yan etkisi kondrosit toksisitesidir. Gebelik ve laktasyon sırasında kullanımına uygun değildir.

Baş ağrısı, uykusuzluk ve baş dönmesi gibi MSS yan etkileri sıklıkla ofloksasin ve lomefloksasinde görülmektedir. Ayrıca tüm kinolonlar konvülsiyon geçirenlerde kontrendikedir.

Fototoksosite ise sıklıkla lomefloksacin, fleroxacin ve sparfloxacin kullanımı sırasında görülebilen bir yan etkidir.

İlaç Etkileşimleri Antasidler bazı kinolonların (ciprofloksacin, ofloksacin, fleroxacin) emilimini inhibe edebilir. Kinolonlar ile birlikte kullanıldığında teofilinin birikimine yol açabilirler. Bu yüzden teofilin ile birlikte enoxacin, pefloksacin ve ciprofloksacin kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanım zorunluluğu varsa teofilinin plazma konsantrasyonları yakından izlenmelidir. Teofilinin kimyasal bir analogu olan kafein ile de benzer etkileşimler olabilir. Kinolon kullanılırken aşırı kafein almından kaçınılmalıdır. Ciprofloksacin phenytoin metabolizmasını etkileyerek konsantrasyonunu azaltarak nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Birlikte kullanıldıklarında phenytoin dozu iki katına çıkılmalıdır. Enoxacin warfarin'in eliminasyon yarı ömrünü uzatır. Bu yüzden kinolonlar ile warfarin birlikte kullanıldığında protrombin zamanı daha yakından izlenmelidir.

Endikasyonlar ve Dozlar Kinolonlar oldukça geniş spektrumlu ajanlar olup, etki spektrumları oldukça geniştir. Özellikle ileri kuşak kinolonlar (levofloksacin, grepafloxacin, trovafloxacin) aerobik gram negatif bakterilere (*Legionella*, *Branhamella*, *Haemophilus* cinsi bakteriler) ve atipik patojenlere etkinliklerinin yanısıra penicillin dirençli suşlarda da dahil olmak üzere *S.pneumoniae*'ye daha iyi etkinlik göstermeleri nedeniyle toplumdan edinilen pnömonilerde gittikçe artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılması önerilen tablolar:

1. İdrar yolları infeksiyonları : Komplike ve komplike olmayan idrar yolları infeksiyonlarında, parenteral tedaviye oral kullanım alternatifi nedeniyle *P.aeruginosa*'nın etken olduğu komplikasyonlu idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilirler.

2. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Tüm kinolonlar gonore tedavisinde (tek doz) kullanılabilirler. Ofloksacin'in 7 günlük kullanımı klamidyal infeksiyonlarda önerilmektedir. Pelvik inflamatuvar hastalığın (PID) tedavisinde ofloksacin metranidazole ile birleşik olarak kullanılabilir. Şankroid tedavisinde ciprofloksacin ve yeni kinolonlar kullanılabilir. Sifiliz tedavisinde ise etkinlikleri yoktur.

3. Solunum yolları infeksiyonları: Kinolon duyarlı bakterilerin etken olduğu kistik fibroz alevlenmelerinde özellikle önerilmektedir. Ciprofloksacin, ofloksacin, levofloksacin ve grepafloxacin toplumdan edinilen pnömonilerin tedavisinde kullanılabilir. Oral olarak ilaç kullanabilen kişilerde duyarlı gram negatif bakterilerin neden olduğu pnömonilerde, major anti-tüberküloz ilaçlarına dirençli çoğul ilaç direnci olan tüberküloz ve atipik mikobakteriyal infeksiyonlarda seçenek antimikrobiallerdir.

4. Gastrointestinal infeksiyonlar: *Clostridium difficile* dışındaki tüm bakteriyal gastroenterit etkenlerine karşı etkilidirler. Turist ishalinin tedavi ve profilaksisinde kullanılabilirler.

5. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları : Duyarlı etkenlere bağlı infeksiyonlarda rahatlıkla kullanılabilir.

6. Osteomyelit tedavisi : Gram negatif basiller ve polimikrobiyal osteomyelitlerde kullanılırlar. Oral kullanımları uzamış tedavide önemli avantajlarıdır. MRSA'un etken olduğu osteomyelitlerde kullanılmaları gerekir.

7. Profilaksi : Nötropenik hastada, meningokok infeksiyonunun profilaksisinde (tek doz siprofloksasin), transüretal girişimlerin profilaksisinde, safra yolları ve kolorektal cerrahi (parenteral metronidazole ile birlikte) öncesi oral profilakside önerilmektedir.

Kıvrıdak toksisitesi nedeniyle çocuklarda kullanılması önerilmeyen kinolonların son yıllarda çocuklarda kullanımı ile ilgili endikasyonlar tanımlanmıştır:

1. *P.aeruginosa*'nın etken olduğu kistik fibroz alevlenmeleri ve kronik süperatif otitis media tedavisinde,

2. Diğer antibiyotiklere direncin yüksek olduğu yerlerde tifoid ateş ve potansiyel olarak invazif şigeloz tedavisinde,

3. Koleranın tek doz tedavi ve profilaksisinde,

4. Çoğul dirençli bakterilere bağlı komplike idrar yolları infeksiyonlarında,

5. Standard tedaviye yanıtız osteomyelit tedavisinde,

6. Çoğul ilaç dirençli tüberkülozda,

Sık kullanılan kinolonların kullanım dozları Tablo 16.18'de görülmektedir.

Tablo 16.18 Kullanımda olan kinolonlar ve kullanım dozları

Antibiyotik	Oral doz	iv doz	Doz aralığı
Ciprofloxacın	250-750 mg	200-400 mg	12 saat
Ofloxacin	200-400 mg	200-400 mg	12-24 saat
Norfloxacın	400 mg	-	12 saat
Enoxacin	400 mg	400 mg	12 saat
Levofloxacın	500 mg	500 mg	24 saat
Moxifloxacın	400 mg	-	24 saat

Makrolidler

1952'de eritromycinin bulunmasının ardından değişik makrolid antibiyotikler kullanıma sunulmuştur. Erythromycin dışında, spiramycin, oleandomycin, josamycin ilk bulunan makrolitlerdir; daha sonra roxitromycin, azithromycin, clarithromycin, dirithromycin ve flurithromycin bulunmuştur; başka makrolidler de vardır.

Yapı 12-16 üyeli makrosiklik bir lakton halkasına (aglikon), glikozit bağlarıyla şekerlerin bağlanmasıyla oluşan bir yapı gösterirler.

Erythromycin, 14 üyeli lakton halkasına tutunmuş iki şekerden yapıldır.

Azithromycin, 15 üyeli lakton halkasına (azot içerir) sahiptir, yapısı ve diğer özellikleri nedeniyle azalid grubu diye farklı bir grupta yer alması önerilmiştir.

Clarithromycin, C6'da hidroksil grubuna bir metil grubu eklenmesiyle erythromycinden elde edilir. Bu metoksi grup mide asidine karşı direnci sağlar.

Roxithromycin, 9-etiloksim kompleksinin yapıda yer alması hariç erythromycinle benzer yapıdadır.

Dirithromycin, erythromyclamin türevidir.

Etki Mekanizması Özgül olarak bakteri ribozomlarının 50S kısmı üzerindeki bir reseptöre (23S rRNA) bağlanırlar. Ondört üyeli makrolidler peptidil transfer RNA'nın translokasyonunu bloke ederek, 16 üyeliler ise peptidil transfer reaksiyonunu engelleyerek bakterinin protein sentezini inhibe ederler.

Direnç Mekanizmaları Dış membranlarından penetre olamadıklarından (azithromycin hariç) gram negatif aerop bakteriler, makrolidlerin çoğuna karşı intrinsik direnç gösterir.

Makrolidlere karşı kazanılmış direnç gelişiminden üç mekanizma sorumludur:

1. Hedef molekülün değişimi (ribozomal metilasyon): Kromozom mutasyonu veya makrolidce indüklenen veya yapısal bir metilazla, ribozom bağlanma yerinin değişimi sonucu kazanılan direnç şeklindedir. Bu di-

renç kromozom veya plazmid kaynaklı olabilir ve gram pozitif bakterilerde erythromycin direncinin esas nedenidir. Yapısal metilaz üretimi aynı zamanda, yapıca farklı, ama etki mekanizmaları benzer (ribozom bağlanma yerleri aynı) antimikrobiklere (clindamycin, streptogramin) karşı da çapraz dirence neden olur ki buna makrolit-linkozamit-streptogramin veya MLS tip B direnci denir.

2. Makrolitleri hidrolize eden esterazların veya fosfotransferazların yapımı Enterobacteriaceae üyelerinde, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Lactobacillus* spp'de mevcuttur.

3. Hücre içi ilaç birikiminin azalması: ilacın aktif olarak dışarı atılması (efluks) ve ilacın bakteriye girişinde yetersizlik söz konusudur; *Staphylococcus epidermidis* ve streptokok türlerinde bu tür direnç belirlenmiştir.

Erythromycinle diğer makrolidler arasında çapraz direnç gelişimi söz konusudur.

Etki Spektrumu Erythromycin, pnömokok ve diğer streptokoklar, stafilokok ve korinebakteriler dahil gram pozitif bakterilerin çoğuna etkilidir. Methicilline dirençli stafilokoklar erythromycine karşı genellikle dirençlidir. Son yıllarda pnömokok ve diğer streptokoklarda makrolidlere karşı önemli oranda direnç gelişimi söz konusudur.

Makrolidler, *Bordetella*, *Bartonella quintana* ve *B. henselae*, bazı riketsialar, *Campylobacter*, *Legionella*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* bakterileri üzerine etkilidir. *H. influenzae* üzerine etkisi kısmen azdır.

Azithromycin, yapısında halkaya eklenmiş nitrojen sayesinde gram negatif bakteriler üzerine etkinliği artmıştır. Erythromycinde olduğu gibi, streptokok ve stafilokoklara karşı etkilidir; ama gram pozitif etkinliği eritromycine göre daha azdır. Erythromycine göre şu mikroorganizmalara karşı daha fazla bir aktiviteye sahiptir: *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Borrelia burgdorferi*.

Mycobacterium chelonae, *Mycobacterium fortuitum*'a ve *Toxoplasma gondii*'ye etkili olduğu bildirilmiştir.

Clarithromycin, erythromycinde olduğu gibi stafilokoklara ve streptokoklara karşı etkilidir. Erythromycine göre şu mikroorganizmalara karşı daha fazla bir aktiviteye sahiptir: *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi*.

Atipik mikobakteriler (*M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum*,

M.chelonei, *M. fortuitum*, *M.abscessus*), *M.leprae* ve parazitlerden *Toxoplasma gondii* üzerine etkilidir.

Roxithromycin'in etkisi erythromycinle benzerlik gösterir, ilaeveten *T.gondii* ve *Cryptosporidium* parazitleri üzerine etkilidir.

Spiramycin erythromycinle aynı etki spektrumuna sahip olmakla birlikte *T.gondii* paraziti üzerine etkilidir.

Farmakolojik Özellikler Erythromycin, baz formu mide asidinden etkilenir; bu nedenle barsakta açılabilen film kaplı tablet olarak verilir. Gıdalar emilimini azaltır. Erythromycin aktivitesi alkali ortamda artar. Erythromycinin stearat ve ester şekilleri mide asidine dirençlidir ve kısmen daha iyi emilir. Erythromycinin stearat, suksinat veya estolat formları ağızdan verilir; en iyi absorbe olan şekil erythromycin estolat formudur. "Gluceptate" veya lactobionate formları İV kullanıma uygundur. Ven içi uygulamalarla sağlanan seviye (serum ve doku) ağızdan verilen ilaçlara göre daha yüksektir.

Erythromycin proteinlere yüksek oranda bağlanır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilir; çoğunlukla safraya salınıp dışkıyla atılır; az bir kısmı idrarla (%2-10) atılır. Beyin ve BOS hariç vücutta dağılımı iyidir. Lökosit ve makrofajlara yeterince geçer. Plasentadan fetuse geçer. Anne sütüne yüksek yoğunluğa ulaşır.

Yarılanma ömrü normalde 1.5 saattir (anurili hastalarda 5 saat), etkili serum düzeyleri altı saat devam eder. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez; ama anürili hastalarda dozlar 8-12 saatte bir verilir.

Yeni makrolidler kimya yapı farklılıkları nedeniyle erythromycinden farklı farmakolojik özellikler gösterirler.

Azithromycin'in halkaya eklenen nitrojen sayesinde aside dayanıklılığı artmıştır; oral alımdan sonra hızla ve yüksek oranda absorbe olur. Gıdalar emilimini azalttığından yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınması önerilmektedir. Alüminyum ve magnezyumlu antiasitler biyoyararlanımını değiştirmez, ama emilim gecikir ve serum tepe değerlerinin yoğunlukları azalır. BOS hariç pek çok doku ve fagositlere iyi geçer; doku yoğunlukları seruma göre 10-100 kat kadar yüksektir. Düşük serum değerleri dikkate alınarak, duyarlı etkenle oluşsalar bile bakteremik hastalarda kullanımı önerilmez. Dokulardan yavaş sahnır (doku yarı ömrü 2-4 gün). Bu özelliği günde tek doz ve daha kısa süreli kullanımına imkan verir.

Clarithromycin emilimi besinlerden etkilenmez; biyoyararlanımı yüksektir (%50). Yarılanma ömrü 6

saattir. Pek çok dokuya serum gibi veya daha yüksek oranda geçer, fagositlere iyi penetre olur. Karaciğerde metabolize olur; oluşan metaboliti 14-hidroksiklaritromisin de antibakteriyel etkilidir. Bu durum in vitro, in vivo sonuçlar arasında fark oluşumuna neden olur.

Roxithromycin, ağızdan alım sonrasında hemen tamamı absorbe olur. Yemeklerle birlikte alınca emilimi azalır. Kullanımdaki makrolitler arasında en yüksek serum tepe değeri (10 µg/ml) gösterir. Proteinlere bağlanma oranı %93'dür. Yarılanma ömrü 11 saattir. Günde 1-2 doz kullanılabilir.

Spiramycin mide asidinden çok az etkilenir; yarılanma ömrü 6 saat kadardır; BOS dışında dağılımı iyidir.

Makrolidler plasentadan geçerler, ama fetuse zararlı etkileri bildirilmemiştir. FDA'ya göre kategorisinde yer alırlar.

Klinik Kullanım ve Doz Makrolid grubu antibiyotiklerin tedavide ilk seçenek ve alternatif oldukları infeksiyon etkenleri aşağıda Tablo 16.19'da verilmiştir.

Makrolidlerin klinikte sık kullanım alanı bulunduğu yerler şunlardır:

A. Tedavide kullanım:

Üst solunum yolu infeksiyonları: Grup A streptokok (GAS), klamidya ve mikoplazma tonsillofarenjitlerinde kullanılabilir. GAS tonsillofarenjitli hasta penicilline allerjikse erythromycin tercih edilebilir (ülkemizde A grubu streptokoklarda makrolitlere karşı %5 oranında direnç vardır). Ayrıca, otitis media, akut sinüzit, boğmaca ve difteride (tedavi ve profilaksi) kullanılabilir.

Alt solunum yolu infeksiyonları: Toplumdan kazanılan pnömonilerin (*S.pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* ve diğer *Chlamydia* pnömonileri) tedavisinde kullanılırlar. Kronik bronşitin akut alevlenmesi ataklarında makrolitler tercih edilebilir.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları: Erizipel, sellülit, impetigo, lenfanjit, eritrazma, furonkül tedavisinde etkilidirler. Akne vulgaris tedavisinde de seçenektirler (topikal ve oral erythromycin).

Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar: Nongonokoksik uretrit (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* ve *Ureaplasma*) etkili olduğu hastalıklardandır. 1g tek doz azithromycin cinsel temasla bulaşan infeksiyonlarda 7 günlük doxycycline kadar etkilidir, gonokoklar ilgili tedaviye direnebilir. Azithromycin, sifiliz ve yumuşak yara infeksiyonlarında da etkilidir.

Tablo 16.19 Makrolitlerin 1. seçenek ve alternatif olduğu etkenler

1. Seçenek	Alternatif seçenek
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (E*)	<i>Actinomyces israelii</i> (E)
<i>Bartonella quintana</i> ve <i>B.henselae</i> (E)	<i>Bacillus anthracis</i> (E)
<i>Bordetella pertussis</i> (E)	<i>Borrelia burgdorferi</i> (C)
<i>Campylobacter jejuni</i> (E)	<i>Borrelia recurrentis</i> (E)
<i>Chlamydia trachomatis</i> (A)	<i>Campylobacter jejuni</i> (A,C) ve <i>C. fetus</i> (E)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (E)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (E, A, C)
<i>Haemophilus ducreyi</i> (A)	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i> (E)
<i>Legionella</i> spp(E)	<i>Clostridium perfringens</i> (E)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (E,A,C,D)	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>M.avium-intracellulare</i> (C,A)	<i>Haemophilus influenzae</i> (A,C)
<i>M.cheloneae-M.haemophilum- M.genavense-M.marinum</i> (C)	<i>Legionella</i> spp (A,C)
	<i>Leuconostoc</i> (E)
	<i>Listeria monocytogenes</i> (E)
	<i>Moraxella catarrhalis</i> (A, C, D, E)
	<i>Rhodococcus equi</i> (E)
	<i>S. aureus</i> (E, C)
	<i>S. pyogenes</i> ve diğer streptokoklar(E)
	<i>Streptobacillus moniliformis</i> (E)
	<i>Toxoplasma gondii</i> (S)

*A:azithromycin, C:clarithromycin, D: dirithromycin E:erythromycin, S:spiramycin

Sindirim sistemi infeksiyonları: Clarithromycin, peptik ülserde (*H.pylori*) kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Erythromycin, *C.jejuni* ishalinde(ilk seçenek) ve azithromycin *Shigella* (çok ilaca dirençli kökenler dahil) dizanterisi tedavisinde kullanılabilir.

Diğer kullanım alanları: Trahom, akdeniz benekli ateşi, Lyme hastalığı, basiller anjiomatöz (erythromycin seçkin ilaç) tedavisinde makrolitler kullanılabilir.

Spiramycin, toksoplazmozda alternatif bir ilaçtır; gebelikte toksoplazmoz tedavisinde kullanılmaktadır. Toksoplazmozda azithromycin ve clarithromycin de etkilidir.

Atipik mikobakteri infeksiyonları: *M.avium-intracellulare*, *M.cheloneae*, *M.haemophilum*, *M.genavense*, *M.marinum*, *M.scrofulaceum* infeksiyonlarında clarithromycin kullanılabilir; azithromycin de *M.avium-intracellulare* infeksiyonlarında etkilidir.

Makrolitler, BOS'a geçemediklerinden menenjitte kullanılmazlar.

Makrolidler, serum düzeylerinin düşük olması ve bakteriyostatik etkili olmaları nedeniyle infeksiyöz endokarditte ve bakteremiyle seyreden infeksiyonlarda kullanılmamalıdır.

B. Profilaktik kullanım: Akut romatizmal ateş profilaksisi, endokardit profilaksisi ve karın cerrahisi profilaksisi (kolon ameliyatları öncesinde 1 g erythromycin

baz + neomycin veya kanamycin) için ağızdan kullanılabilir.

Meningokok taşıyıcılığı eradikasyonunda azithromycin ve spiramycin kullanılabilir.

Doz Makrolid grubu antibiyotiklerin erişkinler için dozları aşağıda özetlenmiştir.

Erythromycin(oral):250-500 mgx4; erythromycin etilsuksinat 400-600 mgx4 ; erythromycin gluceptate veya lactobionate IV şekilleri 500-1000 mgx4 dozunda uygulanır. *Legionella* pnömonilerinde, geleneksel dozlardan daha fazlası verilir.

Azithromycin, tek dozda 1. gün 500 mg, sonraki 4 gün 250 mg/gün şeklinde uygulanır. Parenteral uygulama formu da vardır.

Clarithromycin, mutlak doz günde 2 kez 250-500 mg'dir. Oral veya parenteral uygulanan formları vardır.

Roxithromycin, 300 mg/günx1 veya 150 mgx2 dozunda verilir.

Spiramycin, 2-3 g/gün (6-8 saat aralarla) kullanılır.

Dirithromycin, 250-500 mg/gün dozunda kullanılır.

Böbrek yetmezliği durumlarında doz ayarlanması gerek yoktur; ama clarithromycin için kreatinin klirensi 30ml/dakikadan azsa dozu ayarlanır. İleri karaciğer yetmezliği durumlarında makrolidlerin dozları azaltılır.

Yan Etkiler Sindirim sistemi rahatsızlıkları (iş-tahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) erythromycinde %30 oranında görülebilir; sindirim sistemi yan etkileri yeni makrolidlerde daha düşüktür (roxithromycin %3, clarithromycin %9, azithromycin %10, dirithromycin %15-20). Erythromycin, motilin reseptör agonisti olduğundan barsak motilitesinin uyarımı sonucu olan gastrointestinal toleransızlık tedaviyi başka ilaçla değiştirmeyi gerektirebilir

Kolestatik hepatit (ateş, sarılık, bozulmuş karaciğer fonksiyonları) gelişebilir ve aşırı duyarlılık sonucu meydana gelir. Kolestatik hepatit çoğunlukla erythromycin estolate formuyla gelişir (%2-4). Hepatotoksikite gebelikte daha sıktır. Azithromycin, karaciğer P450 enzimlerini inaktive etmez; bu nedenle erythromycin ve clarithromycinde görülen ilaç etkileşimleri pek neden olmaz.

Erythromycin damar içine uygulanırsa flebite neden olabilir.

Erythromycin genellikle geri dönüşümlü ototoksikiteye neden olabilir

Makrolidler, deri döküntüsü (erythromycin estolate), ventriküler taşikardi ve QT uzaması (erythromycin iv formu ile), uveit, ilaç ateşi yapabilir.

İlaç Etkileşimleri Erythromycin metabolitleri karaciğer sitokrom P450 enzimlerini inhibe eder. Böylece birlikte verildiğinde antikoagulanlar, karbamazepin, siklosporin, oral kontraseptifler, metil prednizolon, teofilinler, bazı antihistaminikler (terfenadin, astemizol), lovastatin/simvastatin, rifampin, rifabutin, zidovudin, valproik asit gibi pek çok ilacın serum yoğunluğu artar. Eritromycin, biyoyararlanımını artırarak (digoksin metabolize eden bakterileri öldürüp digoksin absorpsiyonunu artırır) oral digoksinin serum yoğunluklarını artırır.

Makrolid antibiyotiklerin (erythromycin, clarithromycin) terfenadin veya astemizol gibi antihistaminiklerle birlikte kullanımı ciddi kardiyak aritmilere yol açar. Azitromycin dizopramid serum düzeyini artırıp, taşikardi geliştirebilir.

Linkozamitler

Bu grupta lincomycin ve clindamycin antibiyotikleri bulunmaktadır. Lincomycin 1962 yılında elde edilmiştir.

Kimya Yapısı Lincomycin bir amino şekere (küçürtlü amino-oktoz) bağlı bir amino asitten (pyroline) oluşan bir amiddir. Clindamycin, bir hidroksil grubunun 7. pozisyonundaki klor atomu ile yer değiştirmesiyle elde edilir ve 7-kloro 7-deoksi lincomycin yapısında semisentetik bir maddedir.

Etki Mekanizması Makrolitlerde olduğu gibi bakteriyel ribozomlarının 50S alt kısmına bağlanıp protein sentezini engellerler. Bakteriostatik etki gösterirler.

Clindamycin, düşük dozlarda bile opsonizasyon, fagositoz ve hücre içi bakteri öldürülmesini kolaylaştırır.

Direnç Mekanizmaları Gram negatif aerob ve fakültatif anaerob çomakçıklar, dış membran geçirgenliği azlığına bağlı olarak intrinsik olarak linkozamidlere karşı dirençlidirler.

Kazanılmış direnç üç esas mekanizma ile sağlanır: 1) ribozom bağlanma bölgesindeki reseptörün yapısal olarak eksprese edilen metilazla değişimi (hedef değişimi/ribozomal metilasyon); plazmid veya transpozon aracılığıdır, (Bkz. makrolitlere direnç mekanizması, MLS tipi direnç); 2) enzimatik inaktivasyon (bazı stafilokok enzimleri (nukleotidil transferaz) linkozamitlere direnç sağlamaktadır; 3) Hücre içi ilaç birikiminin azalması.

Antimikrobiyal Aktivite Lincomycin, stafilokoklar, streptokoklar ve korinebakteriler üzerine etkilidir; anaerob bakterilerden, peptokok ve *Bacteroides* cinsi üzerine kısıtlı etkinlikleri vardır.

Clindamycin, değişik gram pozitif koklara (stafilokoklar, pnömokoklar, viridans streptokoklar) karşı lincomycinden daha etkilidir ve bu bakteriler üzerine erythromycin kadar etki gösterir.

Clindamycin güçlü bir antianaerobik ajandır ve *B. fragilis* ve diğer gram pozitif ve gram negatif anaerob bakteriler (*Fusobacterium varium* hariç) üzerine etki gösterir; peptokokların %10-20 kadarı, *Bacteroides* sp'nin %6 kadarı clindamycine karşı dirençlidir; dirençte bölgeler arasında farklılıklar vardır.

Enterokoklar ve gram negatif enterik bakteriler linkozamidlere karşı dirençlidir.

Clindamycin ayrıca *Plasmodium falciparum* (*P. vivax* dirençli), *Babesia microti*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* parazitleri üzerine etkilidir.

Farmakolojik Özellikler Clindamycin, oral yoldan alındığında emilimi lincomycinden daha hızlı ve iyidir (% 90); lincomycin emilimi gıdalar ile azalır, ama clindamycin emilimi fazla etkilenmez. Clindamycinin yarı ömrü 2.4 saattir; % 85-94 oranında proteinlere bağlanmaktadır.

Linkozamidlerin doku ve vücut sıvılarına geçişleri iyidir. Kemiğe yüksek oranda penetre olurlar. Clindamycin lökositler, alveoler makrofajlar ve abselerde yoğunlaşarak birikir. BOS'a geçişleri inflamasyon varlığında bile yetersizdir.

Karaciğerde metabolize edilip (%90 kısmı) idrar ve safrayla atılır, değişmeyen %10 kısmı da idrarla atılır. Yarılanma ömrü 2.5 saattir (anüriklerde 6 saat). İleri düzeyde böbrek ve karaciğer yetmezliği olmadıkça doz ayarlanması gerekmez.

Clindamycin ve metabolitlerinin enterohepatik sirkülasyonu dışkıda uzun süreli bulunmasına (tedavi bitiminden 2 hafta sonrasına kadar) neden olur; bu durum *Clostridium difficile* koliti gelişimiyle ilişkili olabilir.

Klinik Kullanım ve Doz Clindamycin'in tercihen ve alternatif olarak kullanıldığı infeksiyon etkeni bakteriler Tablo 16.20'de verilmiştir.

Clindamycin esas olarak *Bacteroides* ve diğer anaerob bakterilerce oluşan MSS dışında saf veya mikst infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

Anaerobik akciğer infeksiyonlarında, özellikle beta-laktam antibiyotiklere karşı allerjik olan hastalarda clindamycin iyi bir seçenektir.

Karın ve barsağın penetran yaralanmaları sonrası gelişen karın içi infeksiyonlarda, jinekolojik pelvik infeksiyonlarda (septik abortus, pelvik abse) ve aspirasyon pnömonilerinde kombine halde (aminoglikozitler veya sefalosporinler) kullanılır.

Stafilokok ve streptokokların deri ve üst solunum yolu infeksiyonlarında clindamycin seçilebilecek ilaçlardan biridir. Polimikrobik diyabetik ayak veya dekübitus ülser infeksiyonlarında kombine (aminoglikozit) halde kullanılabilir.

Kemiğe penetrasyonu çok iyi olduğundan özellikle stafilokoksik osteomyelit kullanım alanlarından biridir.

Kalp kapak hastalarında, diş çekim ve tedavisi işlemleri öncesinde profilakside kullanılabilir.

Bakteriyel vaginosis, clindamycinin oral veya vaginal krem formları ile tedavi edilebilir.

Akne vulgaris ve akne rozacea'da topikal clindamycin solüsyonları kullanılabilir.

Clindamycin bazı parazitik infeksiyonlarda, kombinasyon tedavilerinde başarı sağlamaktadır: 1. toksoplazmozda pyrimetaminle, 2. *P. carinii* pnömonisinde primakinle (kotrimoksazol yerine), 3. *P. falciparum* sıtması ve babesyoza kininle.

Doz Clindamycin, oral: 600-1200 mg/gün, parenteral : 600-2400 mg/gün dozunda kullanılıp, total doz 2 veya 4'e bölünerek verilir.

Lincomycin, 2x600 mg, im (ciddi infeksiyonlarda 3x600 mg) olarak kullanılır.

Yan Etkiler

Sık görülen yan etkiler: Bulantı, ishal ve deri döküntüleridir. Ağızdan alındıklarında %20 oranında antibiyotikle ilişkili ishale neden olurlar. Olguların bir kısmında oldukça ağır seyirli *C. difficile*'nin neden olduğu psödomembranoz enterokolit meydana gelir (% 0.1-10 oranında). Psödomembranoz enterokolit öldürücü olabilir, bu durumda ilaç derhal kesilip oral metronidazole (3x500 mg) veya oral vancomycin (125 mgx4) tedavisine başlanır.

Seyrek görülen yan etkiler:

Karaciğer fonksiyon bozuklukları (sarılık eşlik edebilir); hepatotoksisite, geri dönüşümlü lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, nöromusküler blokaj, "kardiopulmoner arrest" (lincomycin ilişkili) yapabilir .

İlaç Etkileşimleri Linkozamidlerin etki için bağlandıkları ribozom bölgesi, makrolidler ve chloramphenicol bağlanma bölgesi ile çok yakındır. Bu üç antibiyotik bağlanma için yarıştıklarından aynı anda verildiklerinde antagonistik etki gösterirler.

Linkozamidler nöromusküler iletiyi engelleyen ilaçların etkinliğini artırır.

Tablo 16.20 Clindamycinin 1. seçenek ve alternatif olarak kullanıldığı etkenler

1. Seçenek	Alternatif seçenek
<i>Bacillus cereus, B. subtilis</i>	<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Capnocytophaga spp</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> ve DOT grup <i>bacteroides</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Gardnerella vaginalis</i>
	<i>Leuconostoc</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>
	<i>S. aureus</i> (methicilline duyarlı)
	<i>S. pyogenes</i> ve diğer streptokoklar
	<i>Streptobacillus moniliformis</i>

Aynı solüsyon içinde ampicillin, diphenylhydantoin, barbitüratlar, aminophyline, kalsiyum glukonat ve magnezyum sülfat ile geçimsizlik gösterir.

Aminoglikozidler

1944 yılında *Streptomyces griseus*'tan ilk aminoglikozid (AG) olan streptomycin'in izole edilmesi ile kullanılmaya başlanmış olan AG'lerin bugün 10'dan fazla üyesi bulunmaktadır. AG'ler etkinlikleri aerobik gram-negatif basiller ve gram-pozitif koklara sınırlı, bakterileri hızlı bir şekilde konsantrasyona bağlı olarak öldüren ve tedavi sırasında direnç gelişimi de oldukça nadir görülen ajanlardır.

Yapısı Kimyasal olarak merkezi aminosiklitol halkasına glikositik bağlarla bağlanmış iki veya daha fazla amino şeker taşıyan antibiyotiklerdir. Bilinen üyeleri streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin, isepamicin, spectinomycin, paromomycin ve neomycin'dir.

Etki Mekanizması AG'ler ribozomların 30S subünitine geriye dönüşsüz bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki ederler. AG'ler konsantrasyona bağlı bakterisid aktivite gösterirler. Antibiyotik konsantrasyonu ne kadar yüksek ise bakteriler o kadar hızlı ve tam olarak ortadan kaldırılır. İlave olarak antibiyotik seviyesi ortalama inhibitör seviyesinin altına düştükten sonraki bir kaç saat mikroorganizmalar inhibe edilir. Postantibiyotik etki (PAE) olarak adlandırılan bu fenomen aynı zamanda antibiyotiğin konsantrasyonuna da bağlıdır. AG seviyesi ne kadar yüksek ise PAE'de o kadar uzun sürer .

Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç Çoğu klinik olarak önemli *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* cinsi ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram-negatif aerobik bakterilere ve *S.aureus* gibi gram-pozitif bakterilere karşı bakterisidal etkili bir antibiyotik grubudur. Özellikle nozokomial enfeksiyonların tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Duyarlı bakterilerde tüm AG'lerin etkinlikleri benzerdir. *Aeruginosa* dışı *Pseudomonas* cinsi bakterilere ise nispeten etkisizlerdir. *Stenotrophomonas maltophilia* ise genellikle amikacin'e duyarlıdır. *Neisseria* cinsi bakterilere ve *Haemophilus influenzae*'ya karşı amikacin dışındakiler çok az etkinlik gösterirler. Gram-pozitif bakterilere karşı etkinlikleri sınırlıdır. *Staphylococcus aureus* genellikle duyarlıdır. Stafilokok enfeksiyonlarında ise ancak birleşik tedavi olarak kullanılırlar. Enterokok enfeksiyonlarında ampicillin veya penicillin ile birleşik olarak kullanılırlar.

Gentamicin enterokoklara karşı en fazla etkinliğe sahip AG'dir. *Nokardia*, *M. tuberculosis* ve *M.avium-intracellulare* amikacine duyarlıdır. *M. tuberculosis*'e karşı en etkili AG streptomycin'dir. Anaerob bakterilere karşı da etkinlikleri yoktur.

Gram-negatif bakterilerde AG'lere karşı direnç üç mekanizma ile gelişir:

1. Ribozomal direnç: AG'lerin hedefi olan ribozomlarda mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Streptomycin direnci bu yol ile oluşmaktadır.

2. Hücre geçirgenliğinde azalma sonucu direnç: Sıklıkla *P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus* ve *Salmonella* cinsi bakterilerin geliştirdikleri bir direnç şeklidir.

3. Enzimatik direnç: En sık gözlenen direnç şeklidir. Plazmid, transpozon veya kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan enzimler ile antibiyotik modifiye edilmektedir. AG'ler membrandan geçerken bu enzimler ile modifiye edildiklerinden ribozomlara bağlanamazlar ve etkisiz kalırlar. Yine bu tür direncin önemli özelliklerinden biri de çok hızlı yayılım göstermesidir. Amikasin plazmid kaynaklı enzimatik dirence diğerlerine göre daha dayanıklıdır. Klinik olarak önemli suşların çoğu amikacine gentamicin ve tobramycin'den daha duyarlıdır.

Direnç gelişimi tüm bakterilerde AG'lerin artmış kullanımı ile birlikte olup, oldukça karmaşıktır. Direnç gelişimi sıklıkla hasteneden edinilmiş suşlarda belirgindir ve sıklıkla *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Serratia* cinsi bakterilerde görülmektedir. *Providencia* ve *Serratia* cinsi bakterilerde direnç kromozomal ve plazmid kökenli, *Pseudomonas* cinsi bakterilerde plazmid kökenli ve geçirgenlik azalması ile birliktedir. *Acinetobacter* ve *Staphylococcus* cinsi bakterilerde de benzer direnç mekanizmaları söz konusudur.

Farmakoloji Yüksek derecede polar katyonları olduğundan, gastrointestinal sistemden emilimleri çok kötüdür. Bu yüzden oral yol ile kullanılabilen paromomycin ve neomycin dışındakiler parenteral yol ile kullanılır. Kas içi yol ile uygulamadan sonra emilim hızlı ve tama yakındır. Fakat serum seviyeleri İV yoldan daha düşüktür. Ciddi hastalarda İV yol seçilmelidir. Serum proteinlerine bağlanma oranı çok düşüktür. Bu yüzden interstisyel ve ekstrasellüler sıvılara rahatça geçebilir. Tümünün ortalama yarı ömrü 2-4 saat arasında değişmektedir. Altı saat kadar verilen dozlar ölçülebilir. Bu yüzden normal böbrek fonksiyonlu, 60 yaş altında ve ciddi enfeksiyonu olanlarda doz

aralıkları 8 saat olacak şekilde uygulanmalıdır. İdrar yolu atılım şekli tüm AG'lerde benzerdir. Uygulanan dozun %80-90'ı 24 saat içinde idrarda bulunur.

Etkinlikleri alkali pH'da artar iken, asit pH'da düşer. Bronşiyal sekresyonlarda arzu edilen seviyelere ulaşamadıklarından ve balgamda pH asidik olduğundan akciğer infeksiyonlarında etkinlikleri sınırlıdır. Abse ortamı da hipoksik ve pH asidik olduğundan abse tedavisinde kullanılmamaları gerekir. BOS'a geçiş meninjiyal enflamasyon varlığında dahi sınırlıdır. Gerekli olduğu takdirde intratekal uygulanabilir. Sistemik tedavi sırasında prostat dokusunda ve safrada güvenilir seviyelere ulaşmazlar. Biliyer tıkanıklık varsa safra yollarına penetre olmazlar. Kemik, sinoviyal sıvı ve peritoneal sıvıda arzu edilen seviyelere ulaşırlar.

AG'ler metabolize edilmezler ve biliyer atımları minimaldir. Glomerüler filtrasyon yolu ile böbrekler AG'lerin eliminasyonundan sorumludur. Tüm glomerüler filtrasyon ile atılmakla beraber, bir kısmı proksimal tübüllerde yeniden emilebilir. Bunun bir sonucu olarak AG klirensi glomerular filtrasyon hızı ile orantılıdır. Renal yetersizlik bulunan olgularda kreatinin klirensi 40 ml/dk'nın altında ise AG'lerin serum yarı ömrü çok belirgin bir artış olur. Üremik hastalarda serum yarı ömrü 30-40 kat uzar. Tüm AG'lerin anürik hastalarda yarı ömrü 40-50 saate uzar. Karaciğer yetersizliğinde ise yarı ömür değişmez.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda carboxypenicilin'ler (carbenicillin, ticarcillin) ve piperacillin ile birlikte kullanılacakları zaman aminoglikozidlerin *in vitro* inaktive olabilecekleri bildirilmektedir. Bu açıdan gentamicin ve tobramycin amikacin ve netilmicin'den daha dayanıksızdır. Eğer AG'ler antipseudomonal penisilinler ile birlikte kullanılacaksa amikacin seçilmesi unutulmamalıdır.

AG'ler beta-laktamlar ile birlikte kullanıldıklarında sinerjistik etki görülür. Ayrıca düşük pH ve oksijen basıncının varlığında da beta-laktamlar AG'lerin bakteriyel içine transportunu artırır. Kinolonlar ve rifampin ile birlikte kullanımlarının olumsuz etkileri gözlenmemiştir. Makrolidler ile birlikte kullanımları antagonizma ile birlikte olup, *in vivo* önemi tartışmalıdır.

Toksisite ve Yan Etkiler Nefrotoksisite korkulan bir yan etkidir. Toksisite proksimal tübüllerde gelişmektedir. Nefrotoksisite insidansı %5-10'dur. Başlangıç kreatinin değeri normal ise kreatininin 1.5 mg/dl'nin üzerine çıkması veya 0.4 mg/dl'lik artış; başlangıç kreatinin değeri yüksek fakat 3 mg/dl'nin altında ise en az 0.5 mg/dl'lik artış veya başlangıç kreatinin değeri 3 mg/dl'nin üzerinde ise 1 mg/dl'den fazla olan artışlar nefrotoksisite olarak tanımlanır. Bu yüzden

AG kullanan hastalarda serum kreatinin değeri 3 günde bir kontrol edilmelidir. Üre, kreatinin artışı, proteinüri, oligüri veya nonoligürik böbrek yetersizliği görülebilir. Başlangıçta geriye dönüşümlü bir renal yetersizlik oluşur. Oligürik faza geçilirse genellikle geriye dönüşümsüzdür. Doz ve tedavi süresi ile yakından ilişkilidir. Sıklıkla yaşlı, önceden böbrek hastalığı olanlarda, debil ve hipovolemili hastalarda daha sık görülür. Netilmicin diğer AG'lere göre daha az nefrotoksik olduğu bildirilmektedir. Günde tek doz AG uygulaması ile risk daha azdır.

Diğer korkulan bir yan etkisi ototoksisitedir. Genellikle geriye dönüşümsüzdür. İlk olarak koklea'nın bazal parçasının erken zararına bağlı normal işitmeyi engellemeyen yüksek frekanslı ses kaybı ortaya çıkar. Daha sonra orta ve düşük frekanslı sesler etkilenir. Gentamicin sıklıkla vestibüler bozukluklara, amikacin işitme bozukluklarına yol açarken, tobramycin her iki fonksiyonu eşit olarak etkilemektedir. Ototoksisite insidansı ortalama olarak %10-15 olarak bildirilmektedir.

AG alan bir hastada işitme kaybı, çınlama, başdönmesi gibi yakınmalara geliştiğinde AG kesilmelidir.

Nörotoksisite intravenöz bolus kullanım geriye dönüşümlü, kürar benzeri nöromusküler blokaja, nadiren de periferik nöropatiye yol açar. Bu yan etkiler genellikle kas distrofisi, miyastenisi gravis ve kürar benzeri anestezik madde kullananlarda görülür. Ortaya çıkan klinik tablo solunum kaslarında güçsüzlük, gevşek paralizi ve dilate pupillalardır. Hızlı olarak infüze edilen kalsiyum glukonat ile tedavi edilebilir. Geleneksel dozları en az 20-30 dakikada, günlük tek doz uygulamasında 60 dakikanın üzerinde vermekle nörotoksisite önenebilir.

Nadiren hipersensitivite reaksiyonlarına, bulantı, kusma, bilinç bozukluğu ve deliriuma neden olurlar.

Plasenteya geçerek fetüsün 8.kraniyal sinirine zarar verebileceğinden gebelikte kullanımları kontrendikedir.

İlaç Etkileşimleri Vancomycin, amphotericin B ve acyclovir gibi benzer yan etkileri olan ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Aynı şekilde ototoksik yan etkileri bulunan ethacrynic asit, furosemide ve mannitol ile de birlikte kullanımında dikkat edilmelidir. Nöromusküler blokaj yapan ilaçlar, genel anestetikler ve kalsiyum kanal blokerleri de aminoglikozidlerin nöromusküler blokajını potansiyalize edebilirler.

Aminoglikozidler sıklıkla beta laktamlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Bu birliktelik potansiyel olarak her iki ilacında inaktivasyonu riskini taşımaktadır. Gentamicin ve tobramycin bu etkiye en du-

yarlı aminoglikozidlerdir. Bu durum özellikle ciddi renal yetersizliği olan kişilerde beta laktamların birikimine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu yüzden bu iki ilaç grubu birlikte karıştırılarak aynı anda verilmemelidir.

Endikasyonlar ve Dozlar Ana klinik endikasyon aerobik gram-negatif bakterilerin neden olduğu ciddi infeksiyonlardır. Aşağıdaki durumlarda diğer antibiyotiklerle birleşik olarak verilerek sinerjistik etkisinden yararlanır:

1. Ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarında anti-pseudomonal penisilin (mezlocillin, piperacillin, ticarcillin), sefalosporin (ceftazidime, cefoperazone) ve karbapenemler (imipenem/cilastatin, meropenem) ile,
2. Febril nötropenik hastaların empirik tedavisinde bir sefalosporin veya anti-pseudomonal bir penisilin ile,
3. Ciddi metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında vancomycin veya teicoplanin ile,
4. Stafilokok, enterokok ve viridans streptokoklara bağlı endokarditlerde penisilin ile birleşik olarak,
5. Enterokok infeksiyonlarında penicillin-G veya ampicillin ile,
6. Hastaneden edinilmiş kaynağı bilinmeyen sepsis ve septik şokun tedavisinde bir beta-laktam ile,
7. Üro-genital ve gastrointestinal invazif tetkiklerde endokardit profilaksisi için bir beta-laktam ile,
8. Üçüncü kuşak bir sefalosporin monoterapisi ile direnç gelişme olasılığı yüksek olan etkenlere (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter spp.*) bağlı infeksiyonlarda 3.kuşak sefalosporin veya anti-pseudomonal penisilinler ile ,

AG'ler tek ajan olarak nadiren kullanılırlar. Tek ajan olarak kullanıldıkları durumlar akut pyelonefrit, gram-negatif bakterilere bağlı kateter infeksiyonlarının lokal tedavisi, kedi tırmalaması hastalığı, gonokok infeksiyonları (spectinomycin) ve *Cryptosporidium*, *E.histolytica* gibi paraziter infeksiyonların tedavisi (paromomycin)'dir.

Gram-negatif aerobik basillere bağlı infeksiyonlarda ilk seçenek olarak düşük maliyeti nedeniyle gentamicin tercih edilir. *P.aeruginosa*'ya karşı tobramycin diğerlerine göre biraz daha etkindir; nefrotoksiste ve ototoksiste riski yüksek olan olgularda ilk seçenek netilmicin; diğer AG'lere direnç olduğu bilinen veya şüphelenilen olgularda ise ilk seçenek amikacindir. On gün veya daha fazla tedavi gereken durumlarda toksisite riskinin en az olduğu AG netilmicin'dir.

Streptomycine hızlı direnç gelişimi söz konusudur. Bugün streptomycin tularemi, veba ve brusellozun başlangıç tedavilerinde hala seçkin ilaçlardan biridir.

M.tuberculosis'e bağlı, atipik ve çoğul ilaç direnci olan tüberküloz tedavisinde ve penisilin ile birlikte gentamicin dirençli enterokoklara bağlı endokarditlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Amikacin, gentamicin ve tobramycin dirençli gram-negatif basillere bağlı infeksiyonların, nozokomiyal infeksiyonların empirik tedavisinde ve AIDS'li hastalardaki atipik mikobakteri infeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Neomycin parenteral olarak kullanıldığında oldukça toksik olduğu için deri ve mukozaya lokal olarak uygulanır veya barsak lümeninde lokal etkiler elde etmek için oral olarak verilir. Kolorektal cerrahi ve karaciğer yetersizliğinde kolondaki bakteriyal florayı azaltmak için kullanılmaktadır.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda değişik şekillerde doz hesaplamaları ve verilme sıklıkları hesaplanabilir. Bunun için ya dozlar arası süre uzatılır veya verilecek doz miktarı azaltılır. Serum kreatinin düzeyi ile AG'lerin yarı ömrü birbirine bağlı olduğu için serum kreatinin düzeyi ile dozlar arasındaki süre kabaca hesaplanabilir. Bunun için "Dozlar arası süre=Serum kreatinin düzeyi x 8" formülü kullanılır. Kreatinin düzeyi 1 mg/dl ise bir seferde verilecek doz 8 saat ara ile, kreatinin düzeyi 2 mg/dl ise 16 saat ara ile verilir. Eğer dozlar 8 saatte bir verilmek isteniyorsa "Bir seferde verilecek doz = Böbrek fonksiyonları sağlam olan kişi için hesaplanan doz/ Kreatinin düzeyi" formülü kullanılır. Hesaplanan bir seferlik gentamicin dozu 80 mg ve kreatinin düzeyi 2 mg/dl ise hastaya 8 saatte bir 40 mg verilir.

Son yıllarda AG'lerin günde tek doz kullanımları gündeme gelmiş olup, gittikçe artan sıklıkta bu yolla kullanılmaktadır. Tek doz kullanımın gerekçeleri doz arttıkça bakterisid etki artmakta (konsantrasyona bağlı öldürme) ve post-antibiyotik etkide artış ortaya çıkmaktadır. Ayrıca iç kulak ve böbrek korteksindeki birikim de azalmaktadır. AG'lerin günde tek doz verilmesinin bir kaç kez verilen dozlar kadar etkili olduğu ve ayrıca ototoksik ve nefrotoksik etkinin daha az görülebileceği de bildirilmektedir. Ciddi böbrek yetersizliğinde dozların 48 saatte bir verilmesi unutulmamalıdır.

Günde tek doz uygulaması streptokokların etken olduğu infektif endokardit tedavisinde önerilmesine karşın, enterokokların etken olduğu infektif endokardit olgularında uygulanmamalıdır. Stafilokoksik endokardit olgularında ise kullanımı henüz değerlendirilmemiştir. Febril nötropenik hastaların tedavisinde günde tek doz uygulaması yapılabilir.

Kloramfenikol

Orijinal olarak 1947'de *Streptomyces venezuelae*'den elde edilmiş olan chloramphenicol geniş spektrumlu, ucuz amfenikoller grubundan bir antibiyotiktir. Bu grupta bulunan thiamphenicol'un etkisi chloramphenicol'e benzer.

Kimya Yapısı Dikloroasetik asit grubu içeren bir nitrobenzen türevidir.

Etki Mekanizması Chloramphenicol, esas olarak bakteriyostatik bir antibiyotik olup *Sstreptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*'e bakterisit etkilidir. Bakteri ribozomlarının 50S kısmına geri dönüşümlü olarak bağlanır. Protein sentezinin peptidil transferaz adımını inhibe eder.

Direnç Mekanizmaları Chloramphenicol'e karşı dirençten esas olarak plazmid aracılıklı, ilacı inaktive eden (asetilleyen) chloramphenicol acetyl transferase enzimi oluşumu sorumludur. Chloramphenicol'e karşı geçirgenliğin azalması ve ribozom bağlanma bölgesinde mutasyon sonucu oluşan değişim sonucu ilacın hedefe bağlanmasındaki azalma da dirençten sorumlu diğer mekanizmalardır.

Etki Spektrumu Chloramphenicol'un geniş bir etki spektrumu vardır. Anaerop gram pozitif ve negatif bakteriler (*Peptococcus*, *Clostridium* spp, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp); aerop gram pozitif ve gram negatifler (Pnömonokoklar ve diğer streptokoklar, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi*, *Brucella* spp, *Bordetella pertussis*) üzerine etkilidir. Ayrıca, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve spiroketlere karşı da etkilidir.

Farmakolojik Özellikler İnce barsaklardan hızla ve %100'e yakın bir oranda emilir. Kas içi uygulama sonrasında iyi emilemez; bu nedenle parenteral uygulama ven içine yapılmalıdır. Beyin, beyin omurlik sıvısı dahil bütün vücut dokularına ve sıvılarına geçişi çok iyidir; inflamasyon yokluğunda bile BOS düzeyleri serumun %30-50'si kadardır; inflamasyon halinde BOS'da serumun %89'u kadar bir düzeye ulaşır. Hücrelere iyi penetre olur. Proteine bağlanma oranı %60-80'dir. Chloramphenicol, glukuronil transferaz ile karaciğerde inaktive edilerek metabolize edilir. Atılım inaktif formda olmak üzere %90 idrardır. Yarılanma ömrü 1.5-3.5 saattir (yenidoğanlarda 12-24 saat). Böbrek yetmezliğinde dozunu ayarlamağa gerek yoktur, ama ağır karaciğer yetmezliğinde dozu azaltılmalıdır.

Chloramphenicol'un bir haftadan daha küçük çocuklar ve prematürelere klirensi iyi değildir; kullanılmak zorunda kalmırsa doz 25 mg/kg/gün'e azaltılır. Chloramphenicol çoğunlukla ağız yoluyla kullanılır (palmittat şekli); suksinat şekli aynı dozlarda parenteral kullanılır.

Plasentadan geçer ve süte de dağılır.

Klinik Kullanım ve Doz Son yıllara kadar tifo ve tifo dışı *Salmonella* infeksiyonları tedavisinde kullanılan chloramphenicol'e karşı değişik ülkelerde direnç gelişmeye başlaması (özellikle non-typhi *Salmonella*'larda direnç yüksek orandadır) ve seyrekte olsa kemik iliğini ciddi düzeyde baskılayıp aplastik anemiye neden olması nedeniyle günümüzde 1. seçenek olarak kullanıldığı infeksiyon hemen hemen yok gibidir.

Alternatif olarak şu infeksiyonların tedavisinde kullanılır: özellikle beta-laktamaz oluşturan *H.influenzae* infeksiyonları(menenjit, epiglottit, sellülit), penicillin allerjisi olanlarda meydana gelen *N.meningitidis* infeksiyonları, penicilline dirençli *S. pneumoniae* menenjitleri, beyin abseleri gibi MSS'nin anaerobik ve mikst infeksiyonları; ciddi *Rickettsia* spp infeksiyonlarında (8 yaş altı çocuklarda tetracycline kullanılmadığından bu grubun *Rickettsia* infeksiyonlarında chloramphenicol tercih edilir) kullanılabilir. Ayrıca *Vibrio vulnificus*, *Francisella tularensis* ve *Yersinia pestis* infeksiyonlarında kullanılabilir.

Vancomycine dirençli enterokoklara karşı etkili olabildiğinden bu bakteriyle oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir.

Geniş spektrumlu olması ve göz dokuları ve aköz humore iyi geçebilmesi nedeniyle göz infeksiyonlarında topikal olarak kullanılmak üzere krem ve damlaları vardır.

Erişkin dozu ağızdan veya İV 50 mg/kg/gün olup bu 4 kerededir. Menenjitlerde ve diğer ciddi seyirli infeksiyonlarda 100 mg/kg/gün verilir.

Yan Etkiler Seyrek olarak sindirim sistemi rahatsızlıklarına neden olur. Stomatit, glossit, bulantı, kusma, ishal veya psödomembranöz enterokolite neden olabilir. Normal mikrop florası değişimine bağlı ağız ve vaginada kandidiyaz gelişebilir.

Günde 3g'dan fazla uygulanması eritrosit olgunlaşmasını bozar, serum demirinin yükselmesi ve anemi oluşumunu indükler; lökopeni ve trombositopeni de oluşabilir. Bu değişiklikler geri dönüşümlüdür, ilaç kesilince ilgili durumlar düzelir.

Çok nadir olarak kloramfenikole karşı kişilerde, doza bağlı olmadan bir idiosenkrazi sonucu ciddi veya

öldürücü kemik iliği depresyonuna bağlı irreverzib aplastik anemi, ağır hallerde pansitopeni gelişir (24000-40.000 hastada bir). Olayın mekanizması tam bilinmemektedir, ama yukarıda değinilen dozla ilişkili, geri dönüşümlü olaydan farklıdır. Aplastik anemi genellikle tedavi bittikten haftalar aylar sonra oluşur. Bu yan etkisi nedeniyle chloramphenicol kullanımı ancak laboratuvarla kanıtlanan, seçenek olduğu enfeksiyonlarla sınırlıdır.

Prematür ve yenidoğanlarda, chloramphenicol "gri bebek sendromu" (ilerleyici siyanoz, hipotermi, kasılmalar, ödem, karında distansiyon, kusma, hepatomegali, kalp yetmezliği, şok, kollaps) oluşturabilir; bunun nedeni normal karaciğerde detoksifikasyon mekanizmasının (glukuronid birleşimi) henüz gelişmemiş olmasına bağlıdır ve dozla ilişkilidir.

Seyrek olarak allerjik belirtilere (ciltte döküntü, ürtiker, anjiyoödem,) neden olur.

Optik norit, periferik norit, baş ağrısı, depresyon ve mental konfüzyona neden olabilir.

Tifo, bruselloz ve sifilizde kullanılıncaya Jarisch-Herxheimer reaksiyonuna neden olabilir.

Gebeler için chloramphenicol FDA'ya göre C kategorisindedir.

İlaç Etkileşimleri Chloramphenicol değişik ilaçları metabolize eden karaciğer mikrozomal enzimlerini inhibe eder. Fenitoin, tolbutamid, chlorpropamid, warfarin ve cyclophosphamide'in yarı ömürleri uzar ve toksisite yapacak düzeyde serum yoğunlukları artar. Chloramphenicol K vitamini sentezini engellediğinden antikoagulan tedavi görenlerin protrombin zamanları yakından takip edilmelidir. Penicillin, sefalosporin, norfloxacin ve aminoglikozitler gibi bakterisit ilaçları antagonize edebilir. Hedef bölgesi için yarışarak linkozamit antibiyotikleri inhibe edebilir. Parasetamol, chloramphenicol'un inaktive edilemesini yavaşlatır.

Tetrasiklinler

Geniş spektrumlu bir antibiyotik grubu olup bakteriostatik etki gösterirler. Bu grup antibiyotiklerin ilk üyesi 1948'de keşfedilmiştir. Farmakolojik farklılıklarına göre üç grupta toplanabilirler: 1. Kısa etkili: chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline; 2. Orta etkili: demeclocycline ve methacycline; 3. Uzun etkili: doxycycline ve minocycline.

Tetracycline'e karşı direnç geliştirmiş bakteriler için araştırılan ve glisiklinler denen tetracycline türevleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Kimya Yapısı Değişik yer değiştiren gruplarla birlikte dört halkalı hidronaftasen çekirdeğinden yapılmış

dırlar; çekirdeğin 5.,6.,7. pozisyonlarında farklılıklar farmakokinetik özellikleri belirler.

Etki Mekanizması Tetrasiklinler pasif difüzyonla gram negatif bakterilerin porinlerinden bakteriye girer. Bakteri 30S ribozom alt ünitesine geri dönüşümlü olarak bağlanır, "aminoacyl tRNA'nın" mRNA-ribozom kompleksi üzerindeki akseptör noktasına bağlanmasını bloke eder. Uzayan peptid zincirine yeni aminoasit eklenemez ve protein sentezi durur.

Tetrasklinler memeli hücrelerinde, özellikle mitokondriyal ribozomlarda da protein sentezini durdurur, ama ciddi toksisite oluşturacak düzeyde birikim olmaz.

Direnç Mekanizmaları

1. Hücre içi ilaç birikimi azalması (azalmış giriş veya artmış çıkış): Gram negatif bakterilerde direnç kazanılmasının en sık mekanizması olup, plazmid veya transpozon aracılığıdır; transdüksiyon veya konjugasyonla aktarılabilir. Plazma membranına bulunan aktif efluks pompası hücreden antibiyotigi dışarı atar. Tetrasiklinlerin bakteriye girişi bozulup hücre içinde ilaç birikimi azalabilir. Gram pozitif bakterilerde de bu mekanizma ile direnç kazanılabilir.

2. Hedef duyarlılığı azalması: Gram pozitif bakterilerde ribozomal değişiklik sonucunda antibiyotigin hedefe bağlanması azalır.

3. Tetrasiklinlerin enzimatik olarak inaktivasyonu nadiren dirençten sorumlu diğer bir mekanizmadır.

Tetrasiklinlerin arasında çapraz direnç gelişimi söz konusudur; bazen diğer tetrasiklinlere dirençli kökenlere minocycline(methicilline dirençli *S.aureus*'a) ve doxycycline (*B.fragilis*'e) etkili olabilmektedir.

Hayvan yemlerine katılması ve geniş kullanım nedeniyle pek çok bakteride tetracycline grubuna karşı direnç gelişimi söz konusudur.

Etki Spektrumu Tetrasiklinler geniş spektrumlu, bakteriostatik antibiyotiklerdir. Minocycline ve doxycycline lipofilik olup en aktif tetrasiklinlerdir.

Gram pozitiflere (stafilokok, pnömokok ve diğer streptokoklar), gram negatiflere (*Neisseria gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *Escherichia coli*-toplum kökenleri-, *Brucella* spp, *Burkholderia pseudomallei*, *Vibrio* spp, *Haemophilus influenzae*), anaerob bakterilere (*Actinomyces* spp, *Bacteroides* spp), atipik mikobakterilere (*M.marinum*), spiroketlere, *rickettsia*, *chlamydia*, *mycoplasma*, bakterilerin L şekilleri ve bazı protozoonlara (*Entamoeba histolytica*, *Plasmodium*) etkilidirler (Tablo 16.21).

Tablo 16.21 Günümüzde tetrasiklinlerin seçkin ve alternatif antibiyotik olduğu etkenler

1. Seçenek	Alternatif seçenek
<i>Bacillus anthracis</i> (D)	<i>Actinomyces israelii</i> (D)
<i>Borrelia burgdorferi</i> (D)	<i>Bartonella quintana</i> ve <i>B. henselae</i> (D)
<i>Borrelia recurrentis</i> (D)	<i>Campylobacter jejuni</i> (D)
<i>Brucella</i> spp (D)	<i>Clostridium perfringens</i> (D)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (D)	<i>Clostridium tetani</i> (D)
<i>Chlamydia trachomatis</i> (D)	<i>Eikenella corrodens</i> (D)
<i>Coxiella burnetii</i> (D)	<i>Francisella tularensis</i> (D)
<i>Ehrlichia</i> spp (D)	<i>Leuconostoc</i> (M)
<i>Leptospira interrogans</i> (D)	<i>Moraxella catarrhalis</i> (D)
<i>Rickettsiae</i> sp.(D)	<i>S.aureus</i> (methicilline dirençli) (M)
<i>V. cholerae</i> ve <i>V. vulnificus</i> (D)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (D)
<i>Streptobacillus moniliformis</i> (D)	<i>Nocardia asteroides</i> (M)
<i>M. marinum</i> , <i>M.fortuitum</i> (D)	<i>Pasteurella multocida</i> (D)
	<i>Plesiomonas shelloides</i> (T)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (M)
	<i>Treponema pallidum</i> (D)
	<i>Yersinia pestis</i> (D)
	D:doxycycline, M:minocycline, T:tetracycline

Farmakolojik Özellikler Bütün tetrasiklinler sindirim sisteminden(proksimal ince barsaktan) emilirler (chlortetracycline %30, tetracycline, oxytetracycline, demeclocycline ve metacycline %60-70, doxycycline ve minocycline %95-100); alındıktan 1-3 saat sonra serum tepe değerlerine ulaşırlar. BOS hariç bütün dokulara ve vücut sıvılarına iyi dağılırlar. Genelde ağızdan kullanılırlar, im ve iv uygulanabilen preparatları da vardır(ülkemizde parenteral tetrasiklin preparatı yoktur). Süt, antiasitler, demir bileşikleri, ve olasılıkla kalsiyum, magnezyum, alüminyum gibi bileşikler tetracycline'in sindirim sisteminden emilimini azaltır; bu sebeple aç karnına veya yemekten en az birkaç saat sonra kullanılırlar.

Tetrasiklinler % 35-93 oranında serum proteinlerine bağlanırlar. Değişen oranlarda idrar, safra ve dışkıyla atılırlar. Değişik tetrasiklinlerin %10-50 kadarı idrarla, %10-40 kısmı dışkıyla atılır. Safradaki yoğunluğu, serumun 10 katına ulaşır. Safrayla atılan ilacın bir kısmı barsaktan geri emilir, enterohepatik sirkülasyona girip serum düzeylerini devam ettirir. Demeclocycline, doxycycline ve minocycline daha yavaş atılır, bu nedenle günlük 1-2 kez gibi daha seyrek aralarla kullanılırlar. Minocycline, göz yaşı ve tükürükte yüksek yoğunluklara ulaşır, bu nedenle meningokok boğaz taşıyıcılığının eradikasyonunda kullanılırlar. Plasentadan fetuse geçerler; sütle de atılırlar. Kalsiyumla şelat yapmaları nedeniyle büyüyen kemiklere ve dişlere oturup bunları zedelerler. Tetrasiklinlerin çoğunun atılımı böbrek yetmezlikli hastada azalacağından he-

patotoksik olabilirler. Doxycycline ve minosiklin hepatobiliyer ve gastrointestinal sistemle atılır. Doxycyclin böbrek yetmezliği olan hastada doz ayarlanmasını gerektirmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda tetrasiklinler dikkatle kullanılabilir.

Tetrasiklinler plasentadan geçer, fetusun kemik ve dişlerinde birikir. Bu nedenle gebelikte kullanılmazlar. Anne sütüne geçer, ama süt çocuğunun serumunda saptanabilir düzeye ulaşmazlar.

Tetrasiklinler, serumdaki yarılanma sürelerine göre üçe ayrılırlar: a) kısa etkili(6-8 saat): chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline; orta etkili(12 saat): demeclocycline ve methacycline; uzun etkili(16-18 saat): doxycycline ve minocycline.

Klinik Kullanım ve Doz Günümüzde tetrasiklinler değişik bakteriler, klamidyalar, mikoplazmalar, riketsiyal infeksiyonlarda ilk seçenek veya alternatif olarak kullanılır (Tablo 16.21).

Tetrasiklinlerin ilk seçenek olarak kullanıldığı infeksiyonlar:

Bruselloz; atipik pnömoniler(*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*); *Chlamydia trachomatis* infeksiyonları (nongonokoksik uretrit, pelvisin iltihabı hastalığı, epididimit, prostatit, lenfograduloma venerum); granuloma inguinale; *Rickettsiae* infeksiyonları(endemic ve epidemik tifüs, Q ateşi, kayalık dağlar benekli ateşi); *Ehrlichia* infeksiyonları; dönek ateşi; *Vibrio* infeksiyonları(*V. cholerae*, *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*); *Helicobacter pylori* infeksiyonları .

Tetrasiklinler aşağıdaki durumlarda alternatif olarak kullanılabilir:

Toplumdan edinilmiş pnömoni (ayakta tedavi edilebilir hastalar); kronik bronştin akut alevlenmeleri; legionelloz; sifiliz; Lyme hastalığı, tularemi; basiller anjiomatöz; leptospiroz; methicilline dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* infeksiyonları(minocycline, vancomycin kullanılmayan durumlarda alternatif olabilir); *Pasteurella multocida* infeksiyonları; *Nocardia* infeksiyonları(minocycline), *Mycobacterium* infeksiyonları (*M. marinum* -minocycline, *M. fortuitum* ve *M. chelonae* doxycycline); veba; akne vulgaris(deri bakterilerini ve onların lipazlarını suprese etmek için düşük dozda olmak üzere aylarca kullanılabilir).

Minocycline meningokok taşıyıcılığı eradikasyonundan rifampine alternatif olarak kullanılabilir; bu takdirde erişkin için günde iki kez 100 mg, beş gün süreyle verilir.

Tetrasiklinler *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii* ve chloroquine dirençli *Plasmodium falciparum* gibi protozoon infeksiyonlarında (tedavi ve profilaksi) da etkili olmaktadır.

İnfeksiyon hastalıkları dışında kullanım alanları: Demeclocycline böbrek tubullerinde ADH etkisini inhibe ettiğinden uygunsuz ADH sekresyonu ve bazı tümörler tarafından benzer peptitlerin salınımının tedavisinde kullanılmıştır. Romatoid artrit(minocyclin), safra kanalı stentlerinin tıkanmasını önlemek(doxycycline) ve tedaviye direnen plevra efüzyonlarının tedavisinde(skleroze edici bir ajan olarak) tetrasiklinlerin yararlı olduğu bildirilmiştir.

Ağızdan verilen tetrasiklinler yemekten iki saat önce veya sonra alınmalıdır. Tetracycline, erişkinde 0.25-0.5 g \times 4; demeclocycline veya methacycline 600 mg/gün; doxycycline 1-2 \times 100 mg/gün; minocycline 100mg/gün olarak kullanılır.

Ven içi uygulamada tetracycline günde iki kez 0.25-0.5 g(nadiren 1 g), doxycycline 4 mg/kg/gün; minocycline günde iki kez 2 mg/kg dozunda kullanılır.

Ağrı ve inflamasyona neden olduğundan im uygulama önerilmez.

Böbrek yetmezliği olanlarda doxycycline dışındaki- lerin dozları ayarlanır.

Yan Etkiler Sindirim sistemi üzerinde değişik yan etkiler oluşturur. Özofagusta ülserleşme yapabilirler. Sindirim sistemi irritasyonu sonucunda bulantı, kusma, anoreksi, ishal yaparlar; flora değişikliğine neden olarak *P.aeruginosa*, *Proteus*, stafilokoklar, dirençli koliformlar, klostridiumlar ve *Candida* 'ların aşırı üremesine neden olur. *Clostridium difficile* koliti veya stafilokok enteritine neden olabilir.

Karaciğerde hasarlanma yapabilirler. Miadi geçmiş tetrasiklin böbrek hasarına neden olur. Böbrek yetmezliğinde doxycycline hariç toksik düzeylere kadar birikirler. Gebelerde ve böbrek yetmezliği olanlarda karaciğerde akut yağlı nekroza neden olabilirler.

Tetracycline nadiren pankreatite neden olabilir.

Tetrasiklinler önceden mevcut böbrek yetmezliğini ağırlaştırır. Demeclocycline nefrojenik diabetik insipidusa neden olabilir.

Anafilaksi, ürtiker, periorbital ödem, morbiliform deri döküntüleri, mukoz membran lezyonları gelişimine neden olabilirler. Tetracycline kullanımı sırasında anus ve vagina mukozalarında mayaların aşırı üremesi inflamasyon ve kaşıntıya neden olur.

Tetrasiklinler özellikle demeclocycline fotosensitizasyon yapar; doxycycline ve minocyclinin fotosensitizasyona etkisi daha azdır..

Uzun süre ve yüksek doz kullanıldığında ateşlenme yaparlar.

Tetrasiklinler özellikle fetal dönem ve ilk 8 yaş içinde kemik yapılar ve dişlerde depolanmış kalsiyuma bağlanır; kemik ve dişlerde hasarlanma oluşabilir, diş rengi bozulur.

Minocycline belirgin vestibuler hasarlanmaya neden olur. İşitme azlığı, vertigo, bulantı, kusma 100mg/gün dozundan yüksek doxycycline kullananlarda meydana gelebilir. 200-400 mg/gün den fazla minocycline alanların %35-70'nde bu reaksiyonlar gözükür. Pseudotumor serebriye neden olabilirler.

iv verilmesi, tromboflebite neden olabilir, im injeksiyon çok ağrılıdır.

Barsak florasını bozduklarından K vitamini sentezi azalmasına ve kanama oluşmasına sebep olabilirler; nadiren nötropeni ve hemolitik anemi geliştirirler.

Karaciğer yetmezliği olanlarda, gebelerde, süt emiren annelerde ve 8 yaşın altındaki çocuklarda kullanımları kontrendikedir.

Gıda ve İlaç Etkileşimleri Gıdalar tetracycline, chlortetracycline, methacycline, ve demeclocycline'nin emilimini bozar; doxycycline ve minocycline emilimi %20'den daha az azalır. Bütün tetrasiklinler divalen veya trivalan katyonlarla (kalsiyum, magnezyum, çinko, alüminyum, demir) şelat oluşturur ve sonuçta tetrasiklinlerin emilimi azalır. Antiasitler, sodyum karbonat, süt ve süt ürünleri, demir ve demir içeren içecekler, multivitaminler, didanosine veya sucralfate ile aynı anda verilince tetrasiklinlerin emilimi belirgin şekilde azalır. Yukarıdaki gıda veya ilaçlarla tetracycline verilmesi arasında en az 2 saatlik süre olmalıdır. Carbamazepine, diphenylhydantoin ve barbituratlar doxycycline'in karaciğerde metabolizmasını ar-

tılarak yarılanma ömrünü azaltır. Kronik alkol alımı da doxycycline'in yarılanma ömrünü azaltır.

Methoxyflurane adlı anestezi maddesi tetrasiklinlerle birlikte verilince nefrotoksititeye neden olur.

Tetrasiklinlerle oral kontraseptiflerin aynı anda kullanılması üre düzeyinin artmasına neden olur. Barsakta konjuge östrojenim bakteriyel hidrolizini azalttığından ilgili kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

Tetrasiklinler, antikoagulanların etkisini artırır, hastaların protrombin zamanı iyi takip edilmelidir.

Glikopeptid Antibiyotikler

Glikopeptid grubu antibiyotikler günümüzde giderek artan gram pozitif bakteri infeksiyonları nedeniyle daha çok kullanım alanı bulan antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç önemli bir sorun olmaya başlamıştır.

Bu grup içinde ilk olarak vancomycin 1956 yılında *Streptomyces orientalis*' ten ve sonra 1978 yılında teicoplanin *Actinoplanes teichomycetis*'ten izole edilmiştir. Daptomycin, eremomiyicin yeni geliştirilen glikopeptidlere örnektir.

Yapı ve Etki Mekanizmaları Vancomycin molekül ağırlığı 1450 Dalton olan trisiklik bir polipeptiddir. Teicoplanin ise yaklaşık 2000 Dalton ağırlığında komplike bir peptiddir. Her iki yapı da gram pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezinde yer alan D-alanil D-alanin içeren peptidlerle kompleksler oluşturarak peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Vancomycin ayrıca protoplast hasarı oluşturarak RNA sentezi üzerine de etkili olurlar. Beta-laktam antibiyotikler ile farklı aşamalarda etki gösterdiklerinden çapraz direnç yoktur.

Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç Vancomycin aerob ve anaerob gram pozitif bakterilere etkilidir. Lipid membranı aşamadığından gram negatif bakterilere etkisizdir. Ancak bu konuda birkaç istisna bulunmaktadır. *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* vancomycine duyarlı olabilir ve bu bakteriyle oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca bazı *Neisseria gonorrhoeae* kökenleri de vancomycine duyarlı olabilir.

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *Corynebacterium* cinsi bakteriler (*C. jeikeium* dahil), *Bacillus* cinsi bakteriler, beta hemolitik streptokoklar, pnömokoklar (penisiline dirençli suşlar dahil), anaerob streptokoklar ve *Clostridium* cinsi bakterilere karşı bakterisidal etki gösterir. Enterokoklara karşı ise bakteriyostatik etki gösterirler. Enterokoklara bağlı infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidlerle birlikte kulla-

nıldığında sinerjik etki sağlanır. *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Erysipelothrix* cinsi bakteriler vancomycin'e karşı doğal olarak dirençlidirler. Laktobasillerin direnç durumu değişkendir. Enterokoklar, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Listeria monocytogenes* kökenlerinde vancomycine direnç saptanmıştır. Özellikle vancomycine dirençli enterokoklar (VRE) giderek artan oranda etken olarak ortaya çıkmakta ve hastane infeksiyonları salgınları oluşturabilmektedir. Bu diğer bakterilere aktarılabilecek plazmid kaynaklı bir dirençtir ve glikopeptid kullanımı konusunda bazı düzenlemeler geliştirilmesini gerekli kılmuştur. *Borrelia burgdorferi* de vancomycine duyarlıdır ve düşük dozları penisilin ile sinerjik etki gösterir.

Teicoplaninin etki spektrumunu vancomycine benzer. Streptokoklara ve enterokoklara etkinliği daha iyidir. Vancomycine dirençli bazı enterokoklara (Van B direnci) bağlı infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Koagülaz negatif stafilokoklarda duyarlılık azalması bulunabilir. Diğer bakterilere etkinliği iyi olmakla beraber yeterli deneyim bulunmamaktadır. Tedavi süresinde direnç gelişimi olabileceği hatırlanmalıdır.

Bakteriler çeşitli mekanizmalarla D-alanil-D-alanin distal ucu yapısında değişiklik yaparak vancomycine direnç geliştirirler. Bu konuda enterokokların geliştirdiği direnç giderek artan oranda saptanmaktadır. Enterokoklar arasında genelde plazmid / transpozon ile aktarılan hem vancomycin hem de teicoplanine direnç sağlayan Van A tipinde direnç oluşabilmektedir. Bu fenotipdeki direnç en sık *Enterococcus faecium* kökenlerinde saptanır ve diğer bakterilere (diğer enterokoklar, *L. monocytogenes* ve MRSA?) aktarılabileme potansiyeli nedeniyle çok tehlikelidir. Diğer direnç fenotiplerinde (Van B ve Van C) teicoplanin duyarlı bulunur ve tedavide bir seçenek olabilir. Özellikle *E. faecium* (Van A) infeksiyonları tüm dünyada, bu arada ülkemizde giderek artan oranlarda bildirilmektedir.

Glikopeptidlere dirençli *S. aureus* Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilmiştir. Bu direncin yayılması çok korkulan bir sorundur.

Farmakoloji Vancomycin oral yoldan alındığında emilmez. Kas içi uygulamaları çok ağrılıdır. Bu yüzden damar içi infüzyon ile yavaş bir şekilde uygulanır. Steril distile suda çözüldükten sonra 100-250 ml. % 5 dekstroza ya da serum fizyolojik içinde 60 dakikadan az olmayacak sürede uygulanmalıdır. Vücut sıvılarına (plevra, perikard, sinovya) dağılımı iyidir. Beyin-omurilik sıvısına inflamasyon varlığında yeterince geçebilir ve tedaviye yanıt yeterli değilse intratekal (3-5 mg) uygulanabilir. Albümine % 10-55 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 6-8 saattir. Hemen tamamı böbrek-

lerden atılır. Anürik hastalarda yarılanma ömrü 7.5 güne kadar uzayabilir. Diyalizle uzaklaştırılmaz. Yaklaşık 2 saatlik antibiyotik sonrası etki tanımlanmıştır.

Teicoplanin kas içi ya da damar içi bolus ile uygulanabilir. Dağılımı vancomycinden daha iyidir. Plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 33-130 saattir. Atılım böbrekler yoluyla ve böbrek yetmezliğinde yarılanma ömrü uzadığından doz ayarlaması gerektirir.

Toksosite ve Yan Etkiler Vancomycin'in geliştirilen daha saf preparatlarında yan etki daha az saptanmaktadır. Sıklıkla rastlanan yan etkiler ototoksosite ve nefrotoksitedir. Ototoksosite doza bağımlıdır. Tinnitus ve yüksek tonlarda işitme kaybı ile başlayarak ilerler. Kalıcı ve ilerleyici olabilir. Normal renal fonksiyonu olanlarda standard dozlarda ve renal yetersizliği olanlarda dozlar uygun olarak azaltılarak kullanıldığında nefrotoksosite seyrek olarak görülür. Nefrotoksosite özellikle aminoglikozidlerle beraber kullanıldığında ortaya çıkmaktadır.

Özellikle hızlı infüzyon sırasında lokal hiperosmolariteye histamin yanıtı nedeniyle oluştuğu düşünülen "kırmızı adam sendromu" (red man syndrome) gelişebilir. Yüz ve boyunda flushing, kaşıntı veya hipotansiyon oluşur. Bu reaksiyon infüzyon süresi uzatılarak, dozlar bölünerek, antihistaminik ve steroid kullanılarak engellenebilir. Bunlardan başka flebit sık rastlanan (% 13) bir yan etkidir. Ateş, titreme, makülopapüller döküntü görülebilir. Nadiren lökopeni, trombositopeni, eozinofili, lakrimasyon ve pseudo-membranöz kolit gelişebilir. Pek çok ilaçla etkileşebileceğinden vancomycin diğer ilaçlarla birlikte karıştırılarak uygulanmamalıdır.

Teicoplanin'in yan etkileri daha az görülür ve doza bağımlıdır. Nefrotoksosite ve ototoksosite doza bağımlıdır. Uygulama yerinde ağrı, ateşin eşlik ettiği makülopapüller döküntü, karaciğer fonksiyonlarında bozulma gelişebilir. İki ilaç arasında çapraz reaksiyon varlığı netlik kazanmamıştır.

İlaç etkileşimleri

Vancomycin intravenöz solüsyonlarda birlikte verildiğinde birçok ilaçla (chloramphenicol, methicillin, kortikosteroidler, aminophylline, barbitüratlar, tiazidler, difenilhidantoin, sodyum bikarbonat) uyumsuzluk gösterir. Heparinin yüksek konsantrasyonları vancomycini inakive edebilir.

Endikasyonlar ve Dozlar Vancomycin, MRSA ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklarla

oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılan seçkin bir antibiyotiktir. Endokardit gibi ciddi infeksiyonlarda beta laktam allerjisi varsa tedavide seçilecek ajandır. Enterokok endokarditlerinde aminoglikozidlerle (gentamisin, streptomisin) birleşik olarak kullanıldığında bakterisidal etki sağlanabilir. Dirençli difteroid çomak (*C. jeikeium*) tedavisinde tercih edilecek antibiyotiklerdendir. Penisilin allerjisi olan hastalarda endokardit profilaksisinde kullanılabilir. Metisiline dirençli stafilokokların yüksek oranda bulunduğu protez implant cerrahisi yapılan merkezlerde kısa süreli profilakside tercih edilebilir.

Antibiyotiğe bağlı ishal olgularında ilk seçenek olmamalıdır. Çok ağır ya da metronidazole yanıtı olmayan olgularda günde 4 kez, 125 mg dozunda, 10 gün süre ile oral yoldan kullanılabilir.

Metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonları tedavisinde kullanılmamalıdır. Penisiline dirençli pnömokok infeksiyonlarında üçüncü kuşak sefalosporin olasılığı da hatırlanarak dikkatli kullanılmalıdır.

Febril nötropeni olgularında empirik olarak glikopeptid eklenmesi ile bir dizi öneriler bulunmaktadır. Genel eğilim empirik olarak başlanan glikopeptidin kültür sonuçlarında bir üreme olmadığı takdirde kısa sürede kesilmesi yönündedir.

Son yıllarda vancomycin direncinin ortaya çıkması üzerine glikopeptidlerin kullanımını sınırlandırmak amacıyla kullanılmaması gereken klinik tablolar da tanımlanmıştır:

1. Rutin cerrahi profilaksi,
 2. Glikopeptid kullanımı ile ilgili bir endikasyon olmadığı takdirde febril nötropenik hastaların empirik tedavisinde,
 3. Bir tek kan kültüründe koagülaz-negatif stafilokok izolasyonunun yanısıra alınan diğer kan kültürlerinde üreme olmaması,
 4. Santral veya periferik kateterleri yerleştirirken ve vasküler greftlerin lokal veya sistemik profilaksisinde,
 5. Sindirim sisteminin selektif dekontaminasyonunda
 6. MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu için,
 7. Antibiyotik kullanımına bağlı kolitin primer tedavisinde,
 8. Sürekli ayaktan periton diyalizi yapılan hastaların profilaksisinde,
- Teicoplanin vancomycin ile aynı kullanım alanlarına sahiptir. Fakat pek çok klinik tabloda deneyim yeterli değildir. Özellikle stafilokoklar ve enterokok dışı dirençli bakterilere etkisi yeterince bilinmemektedir. Uzun yarı ömrü nedeniyle günde tek doz, intramüsküler veya intravenöz bolus olarak uygulanabilmesi ve

yan etkilerinin daha azlığı vancomycin'e üstünlükleridir. İntravenöz uygulama ile BOS'na iyi geçememesi nedeniyle MSS infeksiyonlarında kullanılmamaktadır.

Vancomycin için önerilen doz 2 gram / gündür. Günde 4 kez 500 mg ya da iki kez 1 gram verilebilir. Ağır infeksiyonlarda ve obez kişilerde doz günde 3 grama çıkabilir. Diyaliz hastalarında haftada bir 1 gram uygulama yeterli olmaktadır.

Teicoplanin, relaps olasılığına karşı yüksek dozla başlanır. Ciddi infeksiyonlarda 12 mg / kg / gün olarak başlanıp, 6 mg / kg / gün olarak devam edilebilir. Yetişkin hastalarda ilk iki gün 2 kez 400 mg, sonra 400 mg / gün şeklindeki tedavi uygundur.

Metronidazole

Metronidazole 1957 yılında bulunmuş, protozoonlara ve anaerobik bakterilere karşı etkin sentetik bir ilaçtır.

Yapısı Nitroimidazol bileşiğidir. Kimyasal yapısı 1-β-hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole'dür.

Etki mekanizması Hücre içine pasif diffüzyonla girdikten sonra bir dizi reaksiyondan sonra kısa yarı ömürlü metabolitleri ortaya çıkar. Bu metabolitleri bakterinin DNA'sına zarar vererek ölümüne yol açar. Bu sürecin işleyebilmesi için düşük bir oksidasyon-reduksiyon potansiyeli gerektirdiğinden aerobik bakterilere karşı etkin değildir.

Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç

Başta *B.fragilis* olmak üzere anaerobik gram-negatif basillere karşı ileri derecede etkindir. *Bacteroides* cinsi bakterilere karşı clindamycin ile direnç sıklığında artış saptanırken, metronidazole ile çok nadiren saptanmaktadır. *C.perfringens* ve *C.difficile* başta olmak üzere *Clostridium* cinsi gram-pozitif anaerobik basillere karşı metronidazole etkindir. *Peptostreptococcus*, *Veillonella* cinsi anaerobik koklara karşı da etkindir. Ayrıca *Campylobacter fetus*, *Gardnerella vaginalis* ve *Helicobacter pylori*'de metronidazole duyarlıdır.

Metronidazole *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis* ve *Balantidium coli* gibi protozoanlara karşı etkindir.

Farmakoloji Metronidazole oral olarak verildiğinde hızlı ve tama yakın olarak emilir. Biyoyararlılığı %100'e yakındır. Gıdalar emilimini geciktirse dahi biyoyararlılığını değiştirmez. Proteinlere bağlanma oranı %1-20'dir. Düşük proteine bağlanma oranı ve molekülünün küçük olması nedeni ile tüm dokulara ve vü-

cut sıvılarına rahatça geçebilir. Metronidazole'un %6-18'i değişmeden idrarla atılır. Geri kalanı ise karaciğerde metabolize edilerek, antimikrobiyal etkinliği bulunan metabolitlerine parçalanır. Başlıca atılım yolu (%60-80) ise böbreklerdir. Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına sahip kişilerde yarı ömrü yaklaşık 8 saattir. İntravenöz ve oral olarak verilen eşit dozlardan sonra serum seviyeleri benzer düzeydedir.

Böbrek yetersizliğinde metabolitlerin atılmaları gecikmesine karşın herhangi bir yan etkiye neden olmaz. Ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda ilacın eliminasyon yarı ömrü uzayarak 18-20 saate çıkar.

Toksosite ve Yan Etkiler

Genellikle iyi tolere edilir. En ciddi yan etkiler büyük doz ve uzamış tedavilerde gözlenen nöbet, ensefalopati, serebellar disfonksiyon ve periferik nöropati gibi MSS yan etkileridir. Nörolojik semptomlar geliştiğinde ilaç hemen kesilmelidir. Sık olarak bulantı, ishal, ağızda metalik tat, stomatit ve ağız kuruluğu gibi gastrointestinal yan etkiler gözlenebilir. Ciddi olmasına karşın çok nadir bir yan etkisi pankreatittir. Çok nadir olarak hepatite yol açabilir. Disülfiram benzeri etkilere yol açabileceğinden tedavi sırasında alkol alınmamalıdır. Warfarin metabolizmasını inhibe ettiğinden mutlaka kullanma zorunluluğu varsa antikoagülan dozu azaltılır ve protrombin zamanı dikkatli olarak izlenir. Metronidazole alan gebe kadınlarda ölü doğum, gelişme geriliği ve teratojenite sıklığında artışa rastlanmamıştır. Gebeliğin ilk üç ayında ve emziren kadınlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

İlaç Etkileşimleri Metronidazole bir çok ilaçla değişik şekilde etkileşim gösterir. Warfarinin (coumadin) plazma yarı ömrünü uzatarak antikoagülan etkisini artırır. Alkol ile birlikte kullanıldığında disülfiram benzeri etkiler (kızarıklık, çarpıntı, taşikardi, bulantı, kusma) ortaya çıkabilir. Lityumun renal retansiyonunu artırarak lityum toksisitesine yol açabilir.

Fenobarbital, phenytoin, prednison ve rifampin metronidazole'un karaciğerdeki metabolizmasını artırır. Birlikte kullanıldıklarında tedavi başarısızlıklarına yol açtığından, metronidazole daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır.

Endikasyonlar ve Dozlar Metronidazole klinikte çoğu anaerobik infeksiyonların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. MSS başta olmak üzere tüm dokulara geçebildiğinden, duyarlı anaerobik bakterilerin etkin olduğu beyin absesi, akciğer absesi, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kemik ve eklem infeksi-

yonları gibi ciddi anaerobik infeksiyonların ve polimikrobiyal infeksiyonların (karın ve pelvik infeksiyonlar) tedavisinde birleşik tedavide kullanılabilen etkili bir antimikrobiyaldir.

Metronidazole'ün sık kullanıldığı klinik endikasyonlar :

1. Klinikte en sık anaerobik infeksiyon etkeni olan *B.fragilis* infeksiyonları,
2. *C.difficile*'nin etken olduğu pseudomembranöz kolit,
3. *G.vaginalis* ve anaerobiklerin etken olduğu bakteriyel vajinoz,
4. *H.pylori* tedavisinde yalnız kullanıldığında hızla direnç geliştiğinden birleşik tedavi olarak,
5. Bakteriyel aşırı çoğalma olgularında kullanılabilir. Özellikle bu tablonun geliştiği Crohn hastalığında uzun süreli kullanımı yararlıdır.
6. Trikomoniyaz, giyardiya ve amebiyaz gibi protozoon infeksiyonları,
7. Tetanoz.

Duyarlı anaerobik infeksiyonlarda iv olarak, 15 mg/kg (yetişkinler için 1 g) yükleme dozundan sonra, 6 saatte bir kez 7.5 mg/kg (yetişkinler için 500 mg); oral olarak günde 1-2 g olacak şekilde 6, 8 veya 12 saatlik dozlar şeklinde verilebilir. Maksimum günlük doz 4g'dır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda doz değişikliğine gerek yoktur. Ciddi karaciğer yetersizliğinde ise doz %50 azaltılmalıdır. Ciddi infeksiyonların tedavi süresi 4-6 haftadır. iv dozlar 60 dk.nın üzerinde infüze edilmelidir. Hastanın klinik durumu düzeliyor, oral alım başladığında iv tedavi oral tedaviye değiştirilebilir. *C.difficile* ishallerinde oral olarak 6 saatte bir 250 mg, iv olarak 6-8 saatte bir 500 mg dozunda 10-14 gün ; trikomonaz vajinitinde 2 g tek doz ; bakteriyel vajinozda günde 2 kez 500 mg 7 gün ; giyardiya tedavisinde günde 3 kez 250 mg, 5 gün ; amebiyaz tedavisinde günde 3 kez 750 mg, 10 gün verilmelidir.

Sulfonamidler ve Trimetoprim-Sulfamethoksazol

İnsanlarda 1930'lu yıllarda kullanılmaya başlanan sistemik etkili ilk antibakteriyel ilaçlar sulfonamidlerdir. Etkilerini bakterinin folik asit sentezini bozarak göstermekteydi. 1960'lı yıllarda ise etkisini dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek, sonuçta bakterinin folik asit ve primidin sentezini bozan trimetoprim isminde yeni bir bileşik bulunmuştur. Trimetoprim ile bir sulfonamid olan sulfamethoksazole kombinasyonunun (TMP-SMX) bakterilere karşı sinerjistik etki gösterdikleri anlaşılınca 1968 yılında kullanıma sunulmuştur ve halen çoğu infeksiyonların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Yapısı Kullanılmakta olan sulfonamidler bakterilerde folik asit sentezi için gerekli olan para-aminobenzoik asidin (PABA) yapısına benzer sulfanilamiden (*p*-aminobenzene sulfonamide) elde edilir. 4-karbon pozisyonundaki amino grubu (NH₂) antibakteriyel etkinlikten sorumlu olup, aynı zamanda gastrointestinal sistemden emilimin de artmasını sağlar. 1-karbon pozisyonundaki sulfonil (SO₂) radikaline yapılan eklemelerle daha etkin bileşikler elde edilmiştir.

Etki Mekanizması Folik asit sentezini bozarak sonuçta DNA sentezini azaltıp mikroorganizmanın büyümesini engellemek suretiyle bakteriostatik etki gösterirler. TMP-SMX kombinasyonunda SMX folik asit sentezinin ilk basamağındaki dihidropteroat sentetazı bağlarken, TMP dihidrofolat redüktazı bağlayarak folik asit sentezini iki noktadan engellerler. TMP-SMX kombinasyonunun bakteriyel direnci azaltmaları ve sinerjistik etki göstermeleri iki önemli avantajdır.

Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç Sulfonamid türleri bugün herhangi bir bakteriye karşı ilk seçenек antibiyotikler değildir. *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Chlamydia*, *Actinomyces*, *Nocardia*, stafilokoklar ve streptokoklar başta olmak üzere birçok gram-pozitif ve negatif bakteri üzerine, ayrıca *Plasmodium*, *Toxoplasma* ve *Pneumocystis carinii* gibi birçok mikroorganizmaya karşı etkinlik gösterirler. TMP-SMX *P.aeruginosa* ve enterokoklara etkin olmalarına karşın, *Burkholderia cepacia*'ya karşı sıklıkla etkindir.

Sulfonamidlere karşı toplumdan ve hastaneden edinilen suşlarda direnç gittikçe artmaktadır. Sulfonamidlere karşı direnç durumunu araştırırken rutinde kullanılan disk antibiyotik duyarlılık testleri sulfonamidlerde güvenilir olmadığından kullanılmamaktadır. Mutlak gerekli olduğu durumlarda MİK değerleri araştırılması gerekir. Direnç mutasyonları sonucu PABA'nın aşırı üretimi veya sulfonamidlere düşük afinite gösteren dihidropteroat sentetazda yapısal değişiklikler gelişmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca son yıllarda plazmidlere bağlı direnç artarak yayılmaktadır. Plazmide bağlı direnç sonucu bugün Avrupa ve ABD'de üropatojenlerin 1/4'ü, *Shigella* cinsi bakterilerin yarısı sulfonamidlere dirençlidir. *Salmonella* direnci de gittikçe artmaktadır. Stafilokoklarda sulfonamid direnci %30'ların (MRSA suşlarında >%80) üzerindedir.

TMP-SMX'a direnç sıklıkları *Streptococcus pneumoniae*'de penisilin direnciyle ilişkili olarak %10-40, *E.coli*'de %10-20, *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerde ülkelere göre değişmekle beraber %0-50 arasındadır.

Farmakoloji Gastrointestinal sistemden iyi emilirler (%70-90). Albumine değişik oranlarda (%35-95) bağlanırlar. BOS, plevral ve sinoviyal sıvıya serum konsantrasyonlarının %30-80'i oranında geçerler. Karaciğerde asetilasyon ve glukuronidasyon ile metabolize edilirler. Serbest ilaç ve metabolitleri böbrek yolu ile atılırlar.

Sulfonamid türevleri gebelerde kategori C'de yer alır. Albumine bağlandıklarından artmış fetal bilirubin kernikterusa ve ayrıca farklı mekanizmalar ile hemolitik anemiye yol açabilir. Bu yüzden gebeliğin son üç ayında kullanılmamalı ve 3-6. aylar arasında dikkatli kullanılmalıdır. TMP-SMX kullanımından da gebelikte ve laktasyon döneminde kaçınılmalıdır. Tek istisnası penisiline allerjik hastalarda listeriyoz tedavisidir.

Toksosite ve Yan Etkiler Yan etki sıklığı %5'dir. Sık görülen yan etkiler döküntü (%2-3), ateş (%1-4) ve ishaldir. G6PD eksikliği olanlarda hemolitik anemiye yol açabilirler. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz korkulan ve nadir görülen yan etkileridir.

TMP-SMX kullanımı sırasında sulfonamidlerinkine benzer yan etkilerin yanısıra değişik yan etkiler görülebilir. AIDS'li hastalarda döküntü ile hipourisemi ve Sweet sendromu gibi değişik yan etkiler sıklıkla görülmektedir. Uzamış kullanımlarda ilikte megaloblastik değişiklikler ve sitopeniler ortaya çıkabilir. Önceden renal hastalığı bulunanlarda renal disfonksiyonlara, renal yetersizliği olanlarda ve yüksek doz kullanılıyorsa hiperkalemiye yol açabileceği unutulmamalıdır.

İlaç Etkileşimleri Sulfonamidler birçok ilacın (sulfonilüre grubu oral antidiyabetikler, warfarin, phenytoin, methotrexate etkilerini albuminden bağlı ilacı serbestleştirerek veya karaciğerde metabolizmalarını azaltarak artırır).

Endikasyonlar ve Dozlar Sulfonamidler idrar yolları infeksiyonlarının, gastroenteritlerin ve menenjitlerin tedavisinde kullanılmışlardır. Bugün gelişen direnç nedeniyle çok daha az sıklıkta kullanılmaktadır.

Sulfadiazine ve sulfisoxazole nokardiyozda monoterapide etkili ajanlardır. Sulfadiazine pyrimethamine ile birlikte toksoplazmoz tedavisinde, sulfasalazine ülseratif kolitin tedavisinde, sulfadoxine-pyrimethamine ile kombine olarak Fansidar adı altında klorokin dirençli *Plasmodium falciparum* sıtmasının tedavi ve profilaksisinde, silver sulfadiazine ise yanıklarda topikal olarak kullanılmaktadır.

TMP-SMX bugün en fazla kullanılan sulfonamididir. Normal tabletleri 400 mg SMX/80 mg TMP ve fort tabletleri 800 mg SMX/160 mg TMP içerir. Kullanım şekli günde iki doz şeklindedir. İki aylıktan küçük çocuklara kernikterus riski nedeniyle verilmemelidir. Ciddi renal yetersizliği bulunanlarda (GFR<20 ml/dk) günlük dozun yarısı verilmelidir.

TMP-SMX'ün kullanım endikasyonları şunlardır:

1. İdrar yolları infeksiyonları
2. Prostatit

3. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar : Duyarlı gonokok infeksiyonları, *Chlamydia trachomatis*'in etken olduğu gonokok dışı üretritlerde, lenfagranüloma venereum ve şankroidde kullanılabilir.

4. Kulak, burun, boğaz infeksiyonları : Üç nedenden dolayı bugün çok daha az kullanılmaktadır. a- *H.influenzae* TMP-SMX'a duyarlı olmasına karşın aşılama sonucunda etken olarak çok daha az karşılaşılmaktadır, b-Gittikçe artan bir sıklıkta karşılaşılan penisilin dirençli pnömokoklar TMP-SMX'a da dirençlidir ve c-A grubu streptokoklar in-vitro duyarlı olmasına karşın kullanımları önerilmemektedir.

5. Gastroenteritler: Duyarlı *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *E.coli* ve *Aeromonas* infeksiyonlarında kullanılabilir.

6. *L.monocytogenes*'in etken olduğu menenjitlerde ilk seçilecek antibiyotiktir.

7. Değişik ve nadir görülen infeksiyon hastalıkları: Nokardiyoz, melioidoz, bruselloz, Whipple hastalığı, *Pneumocystis carinii* pnömonisi, turist ishalinde kullanılabilir.

Fusidik Asit

Ülkemizde 1998 yılından beri kullanıma giren, sıklıkla penisilin ve metisilin dirençli stafilokok infeksiyonlarında kullanılan, vancomycin ve teicoplanin gibi glikopeptid antibiyotiklere oral kullanım kolaylığı ve maliyet açısından alternatif oluşturabilen bir antibiyotiktir.

Yapısı Fusidik asit, fusidan sınıfının bir üyesi olup, *Fusidium coccineum* mantarından elde edilmiştir. Kimyasal olarak helvolik asit ve sefalosporin P₁ ile yakınlık gösterir. Steroide benzer yapısına rağmen, steroid aktivitesi göstermez. Fusidik asitin sodyum tuzu olan fusidin geliştirilerek 1962 yılında kullanıma sunulmuştur.

Etki Mekanizması Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Genellikle bakteriostatik olmasına karşın, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterir.

Bakteriyel protein sentezi peptidil-tRNA'nın, ribozomun akseptör bölgesinden, peptidil bölgesine translokasyonuna bağlıdır. Bu olay protein uzatan faktör G (protein elongation faktör G) ve GTP'nin hidrolizini gerektirir. Fusidik asidin ribozom-uzama faktörü-GTP+inorganik fosfor kompleksini stabilize edebildiği düşünülmektedir. Sonuçta GTP hidrolizi durur ve ribozomda proteinlere aminoasit transferi gerçekleşmez.

Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç Fusidik asit dar spektrumludur. Özellikle metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve *S. epidermidis* (MRSA, MRSE) suşlarına etkindir. β -laktamlarla çapraz direnç göstermedikleri için metisilin dirençli kökenlerde güvenle kullanılabilirler. Belçika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada MRSA suşlarının %90'ı için fusidik asit MİK değeri 0.06 μ g/ml ve %97'si için 0.12 μ g/ml. bulunmuştur. Ülkemizde metisiline duyarlı ve dirençli stafilokok kökenlerine karşı fusidik asidin etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları da, fusidik asidin stafilokoklar üzerinde çok etkili olduğunu doğrulamaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda duyarlılık oranları MRSA suşlarında %92-100, MSSA suşlarında %98-100, MRSE suşlarında %90-100 ve MSSE suşlarında %83-100 olarak bulunmuştur. Bu duyarlılık oranları ile fusidik asit özellikle hastane infeksiyonlarında sık karşılaştığımız MRSA infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid antibiyotiklere (vancomycin, teicoplanin) alternatif oluşturmakta ve bu infeksiyonların doğrudan veya ardışık tedavisinde, tek başına ya da diğer antistafilokoksik antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir. (1)

Buna karşılık fusidik asit *Staphylococcus saprophyticus*, streptokok ve enterokok cinsi bakterilere karşı daha az etkilidir. *Clostridium tetani*, *C. difficile* ve *C. perfringens* gibi gram pozitif anaeroblar (*Fusobacterium necrophorum* hariç) ve *Bacteriodes fragilis* fusidik aside duyarlıdır. Tüm gram negatif basillerin fusidik aside dirençli olmalarına karşın, bazı gram negatif koklar (*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*) genellikle duyarlıdır. *Nocardia asteroides* ve *Corynebacterium* cinsi bakteriler fusidik aside duyarlıdır. Fusidik asitin *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium leprae*'ye karşı da etkinliği bulunmaktadır. (2)

Mantarlar fusidik aside dirençlidir. Protozoonlardan *Giardia lamblia* ve *Plasmodium falciparum* fusidik asitten etkilenir.

Fusidik aside direnç farklı mekanizmalar ile oluşmaktadır. *S.aureus* kökenlerinde kromozomal ya da plazmidle bağlı direnç oluşur. Akut infeksiyonlarda tek ilaç kullanıldığında %0-2 oranında direnç gelişirken,

kombine tedavide bu oranın %1'den daha az olduğu gösterilmiştir. Kronik infeksiyonlarda da tek ilacın kullanıldığı çalışmalarda benzer direnç oranları bulunmuştur. Direnç gelişme olasılığı olduğu için ciddi infeksiyonlarda fusidik asidin diğer antistafilokoksik antibiyotiklerle (β -laktamaz dirençli penisilinler ya da sefalosporinler) birleşik kullanılması önerilmektedir.

Farmakoloji Oral uygulamadan sonra emilim tamamı yakındır. Proteinlere yüksek oranda (%95-97) bağlanır, etkin kısmı %3-5'lik serbest kısmıdır. Yarılanma ömrü yaklaşık 14-16 saattir.

Fusidik asit proteinlere sıkı bağlandığı için tüm doku ve sıvılara iyi dağılır. Lenfosit, makrofaj ve fibroblast gibi hücrelerin içine geçişi de iyidir. Plasentayı geçer, anne sütünde bulunur. Kemik sekestrelere gibi avasküler infeksiyon odaklarına geçtiği gösterilmiştir. Kan beyin bariyerini ancak meninkslerin enflamasyonunda geçebilir. BOS konsantrasyonu düşüktür ama beyin apselerinde kan konsantrasyonuna yakın geçiş vardır.

Fusidik asit karaciğerde metabolize edilir ve enterohepatik sirkülasyona verilir. Fusidik asidin %2'si değişmeden dışkıya geçer, %1'i idrarda bulunabilir. Böbreklerden atılmadığı için renal yetmezliklerde ve hemodiyaliz hastalarında doz ayarlaması gerekmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Toksosite ve Yan Etkiler Yan etkiler, ilacın uygulama yolu ile ilgilidir. Oral uygulama genellikle iyi tolere edilebilmekle beraber bulantı, kusma, ishal gibi yakınmalara neden olabilir. İntravenöz uygulamalarda tromboflebit görülebilir. Önemli bir yan etkisi geriye dönüşümlü sarılıktır. Parenteral kullanım sırasında olguların %17'sinde, oral kullanım sırasında ise %6 oranında sarılığa yol açabilir. Diğer nadir yan etkileri hipokalsemi, nötropeni, döküntü ve allerjik reaksiyonlardır.

Hayvan çalışmaları ve klinik deneylerde teratojenik etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak plasentayı geçebildiği için teorik olarak kernikterus yapabileceğinden gebeliğin son 3 ayında kullanılmamalıdır. Anne sütüne geçen miktarı ihmal edilebilir düzeydedir ve emziren annelerde kontraendike değildir.

Endikasyonlar ve Dozlar Fusidik asit duyarlı bakterilerin oluşturduğu akut ve kronik osteomyelit, septik artrit, endokardit, yumuşak doku infeksiyonları ve kistik fibrozlu hastalarda alt solunum yolları infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Stafilokoksik endokarditlerde penisilinaz dirençli semisentetik bir pe-

nisilin türevi ve *Corynebacteria*'ların etken olduğu endokardit olgularında ise erythromycin ile birleşik olarak kullanılmaktadır.

MRSA ve MRSE suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda glikopeptidlere oral kullanım üstünlüğü ve ucuz maliyeti nedeni ile alternatif antibiyotiklerdir. Bu etkenlere bağlı infeksiyonların uzamış tedavilerinde glikopeptidlerden sonra ardışık olarak da kullanılabilirler.

C.difficile'ye bağlı pseudomembranöz enterokolit olgularında başarı ile kullanılacağı bildirilmektedir.

Fusidik asit oral, intravenöz ya da topikal olarak kullanılabilir. Ülkemizde sadece oral kullanım ve topikal kullanım şekli bulunmaktadır. Duyarlı infeksiyonlarda günde 3 kez, 500 mg dozunda kullanılması önerilmektedir.

Yeni Antibiyotikler: Ketolidler, Streptograminler, Okzazolidionlar

Ketolidler

Gram pozitif bakterilerde gelişen çoğul ilaç direnci sorununu çözmek amacıyla geliştirilen antibiyotiklerdendir. Makrolidlerin 14 üyeli grubunun semisentetik türevidirler. Bu ailenin ilk üyesi telithromycin olup, çalışmaları ileri aşamada olan ABT-773 dışında değişik ketolidler üzerinde çalışılmaktadır.

Kimya Yapısı Bu grubun ilk kullanıma giren üyesi telithromycinde, erythromycinin 14 üyeli lakton halkasının C3 pozisyonunda bulunan l-kladinoz şekerinin yerine bir keto grubu geçmiş(erythromycine dirençli kökenlere etki sağlar), C6 pozisyonundaki hidroksil kökü bir metoksi grubuyla bloke edilmiş(aside dayanıklılığı artırır), C11 ve C12 pozisyonlarında birer karbamat yan zinciri eklenmiştir(ribozomlara bağlanma afinitesini artırır ve antibakteriyel etki artar).

Etki Mekanizması Bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesinin peptidil transferaza yakın kısmıyla ilişkiye girerek protein sentezini inhibe eder. Erythromycine göre ribozomlara bağlanma afinitesi daha güçlü olduğundan etkileri de daha güçlüdür.

Makrolidler arasındaki çapraz dirençten etkilenmez

Etki Spektrumu Gram pozitif bakterilere karşı etkisi makrolidlerden daha fazladır. Makrolidlere dirençli pnömoklar üzerine etkilidir. *S.pyogenes*'e karşı etkinliği clarithromycin kadardır. Gram negatif bakterilerden *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* üzerine güçlü etki gösterir. Atipik pnömoni

etkenleri olan *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* üzerine de etki gösterir.

Farmakolojik Özellikler Telithromycin, gıdalarından etkilenmeden sindirim sisteminden emilir; günde bir kere uygulanabilir. Solunum yolu dokularına ve sıvılarına ve olasılıkla lökositlerin içine iyi geçip yeterli yoğunluklara ulaşırlar. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilirler. Telithromycin % 60-70 oranında proteinlere bağlanır ve yarılanma ömrü 10 saattir. Safra, karaciğer ve idrar yoluyla atılırlar.

Konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan ile minimum inhibitör konsantrasyon arasındaki oran makrolidlerle kıyaslandığında telithromycinde yüksek olduğundan antimikrobik aktivite daha yüksektir.

Klinik Kullanım ve Doz Akut sinüzit, streptokok-sik tonsilo-farenjit, toplumdaki edinilen pnömoni(tipik ve atipik etkenlerle oluşanlar), kronik bronşitin akut alevlenmesi gibi mutad solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Özellikle solunum yolu infeksiyonlarının mutad etkenlerinde (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*) mevcut antibakteriyallere karşı direnç sorununun sık olduğu bölgelerde ketolidler tedavide iyi bir seçenektir.

Günde 800 mg tek doz telithromycin toplumdaki kazanılan solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde etkilidir.

Yaşlılarda ve karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez.

Yan Etkiler İshal (%12), antibiyotikle ilişkili kolit, bulantı (%3-7), kusma, baş dönmesi, baş ağrısı yapılabilmektedir.

İlaç Etkileşimleri Cisapride ile birlikte kullanılıncsa, cisapride düzeyini artırır, QT uzaması yapar. Digoksin ile birlikte kullanılıncsa, digoksin düzeyini artırır. İtraconazole ve ketoconazole ile birlikte kullanılıncsa her iki antifungalın düzeyleri artar.

Streptograminler

Gram pozitif bakterilerde tedavide kullanılmakta olan antibiyotiklere sorun oluşturacak düzeyde direnç gelişmesi bu gruba etkili antibiyotik araştırmalarını yoğunlaştırmıştır.

Bu amaçla araştırılan streptograminler, *Streptomyces* spp. tarafından sentez edilen bir grup bileşiktir.

Kimya Yapısı Siklik peptid yapısı gösterirler. Doğal karışımlar(pristinamycin, virginamycin), kimya yoluyla tanımlanmış doğal moleküller(grup A ve B streptograminler) ve yarı sentetik ürünleri (quinopristin, dalfopristin) vardır.

Streptograminler iki temel grupta bulunur: 1)A grubu streptograminler(pristinamycin IIA ve IIB): poliansature makrolaktonlardır. 2)B grubu streptograminler(pristinamycin IA, IC ve virginamycin): siklik heksadepsipeptidlerdir.

Streptograminler grubunda semisentetik ürünler olan quinopristin, dalfopristin kombinasyonu (30:70 oranında birleşmiş) sinerjistik etkilidir ve günümüze klinikte kullanım alanında olan streptogramin antibiyotiktir.

Etki Mekanizması Bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanarak mRNA translosyonunu elongasyon döneminde engelleyerek protein sentezini inhibe ederler. A grubu streptograminler peptidil transferaz enzimini inhibe edip, peptid zincirini elongasyonunu ve yeni peptid bağ oluşumunu önler. B grubu streptograminler yeni peptid bağ oluşumunu önler. Sonuçta her iki grubun sinerjistik etkisi sonucu protein sentezi durdurulmuş olur.

Direnç Mekanizmaları B grubu streptograminler, hidrofobik yapıda ve büyük molekülü olduklarından Enterobacteriaceae bakterilerinin dış membranından geçemezler(doğal direnç).

Kazanılmış direnç üç ayrı mekanizmayla oluşur: 1. hedefin yapı değişimi (mutad bağlanma yerinin metilasyon sonucu değişimi olup quinopristine direnç sağlar, plazmid aracılığıdır), 2. ilacın enzimlerle (asetiltransferazlar, hidrolazlar) inaktive edilmesi, 3. ilacın aktif olarak dışarı atılması (effluks).

Tedavi esnasında enterokok (%1.8) ve stafilokok kökenlerinde direnç gelişimi olabilmektedir.

Antimikrobiyal Etkinlik Quinopristin-dalfopristin, methicilline duyarlı veya dirençli stafilokoklar, streptokoklar (*S.pyogenes*, *S.agalactiae*, penicilline duyarlı ve dirençli pnömokoklar, viridans streptokoklar), *E.faecium*, gram pozitif anaerob çomaklar etkili olduğu bakteriler arasındadır; aynı zamanda *Leuconostoc* spp, *Lactobacillus* spp, *Pediococcus*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* /*Porphyromonas* spp, *L. monocytogenes*, *C. jejuni* ve solunum yolu patojenleri (*Legionella* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*), *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* in

vitro etkili olduğu etkenlerdendir. *Haemophilus influenzae* orta derecede duyarlıdır.

Farmakolojik Özellikler Doğal streptograminler suda çözünmezler ve parenteral formları yoktur. Yarı sentetik ürünlerden quinopristin ve dalfopristin karışımı (70/30) hızla, büyük oranda metabolize edilir, yarılanma ömrü 1.5 saattir. Uzun süreli (stafilokoklar için 5- 7.5 saat, *S. pneumoniae* için 7,9 saat, *S. pyogenes* için 18 saatten fazla) postantibiyotik etki gösterir. Yarılanma ömrü 70-90 dakikadır. Hücre içine girip yoğunlaşabilir, vejetasyon dokusuna homojen olarak dağılıbilir. Sadece parenteral formu vardır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilip safra ile atılır.

Klinik Kullanım ve Dozlar Methicilline dirençli stafilokoklar, vancomycine ve teicoplanine dirençli *E.faecium*, beta-laktam antibiyotiklere dirençli streptokoklar gibi çoklu direnç gösteren bakterilerle oluşan solunum sistemi infeksiyonlarında(nozokomiyal pnömöniler), komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, karın içi infeksiyonlar, üriner sistem infeksiyonları, kemik eklem infeksiyonları, endokardit, kateter ilişkili ve kaynağı belli olmayan bakteremilerde kullanılır.

Quinopristin-dalfopristin, ciddi nozokomiyal infeksiyonlarda 7.5 mg/kg dozunda iv olarak kullanılır; ilaç 8-12 saate bir % 5 dekstroz içinde 60 dakikayı aşan bir sürede verilir.

Yaşlılar, şişmanlar, renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur; karaciğer yetmezlikli hastada doz ayarlanmalıdır.

Yan Etkiler Parenteral kullanım yerinde inflamasyon, ağrı ve flebit yapar. Karaciğer hastalığı olanlarda enzimleri yükseltir. Bulantı, kusma, ishal, artıralji, myalji, kas güçsüzlüğü, ve döküntülere neden olabilir.

Eozinofili, trombositopeni, anemi; kreatinin, bilirubinde ve γ -GT, potasyum ve fosforda artış, bikarbonat, klorür ve sodyumda azalma nedeni olabilir.

İlaç Etkileşimleri Cyclosporine seviyelerini artırabilir; her iki ilaç aynı anda verilince izlem gerekir.

Okzazolidionlar

Kimyasal olarak sentezlenen yeni bir antibiyotik grubu olup 1987'de keşfedilmişlerdir. Bakteriostatik etki gösterirler. Bu grupta değişik antibakteriyeller (eperozolid, linezolid, DuP 105, DuP 721)üzerinde çalışılmaktadır; bu grup antibiyotiklerden linezolid kulla-

nıma sunulmuştur. İkinci kuşak okzazolidionlar üzerinde çalışılmaktadır.

Yapı Linezolid 2 morfolin türevi, eperozolid 3 piperazine türevidir.

Etki Mekanizması Bakteri ribozomlarında 50S alt biriminin 23S bölümüne bağlanır. 70S başlatıcı kompleksinin oluşumunu inhibe eder. Ribozomlarda transkripsiyon ve translasyonun inhibe edilmesiyle protein sentezinin başlangıç basamağını engeller. Etki mekanizmasındaki özgüllük nedeniyle diğer antimikrobik maddelerle çapraz direnç göstermez.

Antimikrobik Aktivite Linezolid ve eperozolid, in vitro olarak methicilline dirençli stafilokoklar, vancomycine azalmış duyarlılık gösteren stafilokoklar(VISA), penicilline ve sefalosporinlere dirençli pnömoklar ve vancomycine dirençli enterokoklar dahil olmak üzere gram pozitif bakteriler üzerine etkilidir(bakterios-tatik). Eperozolid, linezolide göre stafilokok ve enterokoklar üzerine daha iyi etki gösterir. Anaerop bakterilere (*Clostridium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*) üzerine de etki gösterir. Enterik bakteriler üzerine etkili değildirler. Antitüberküloz ilaçlara dirençliler dahil olmak üzere *Mycobacterium tuberculosis* kökenleri üzerine de etkilidirler.

Farmakolojik Özellikler Linezolid, oral alımdan 1-2 saat sonra plazma tepe değerlerine ulaşır. Oral ve parenteral kullanılabilir. Linezolidin oral biyoyararlanımı %100'dür. Linezolid % 31, eperozolid %6 oranında proteine bağlanma gösterir. Linezolid primer olarak oksidasyonla metabolize olur ve esas olarak idrarla atılır; renal tübül rezorbsiyon ile elimine olur. Linezolidin eliminasyon yarı ömrü 5 saattir. Hemodiyalizle %30 kadarı uzaklaştırılır.

Post antibiyotik etki gösterir(*S.aureus* için 2 saat).

Klinik Kullanım ve Doz Dirençli ve ciddi seyirli gram pozitif infeksiyonlarda glikopeptid ve streptograminlerin alternatifleridir. Vancomycine dirençli enterokok infeksiyonları, methicilline dirençli *S.aureus* infeksiyonları, penicilline dirençli pnömoklarla oluşan gerek toplum gerek hastane kaynaklı üst ve alt solunum yolu infeksiyonları, bakteremiler, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılabilirler.

Dirençli tüberküloz olgularında kullanılabilir.

Linezolid 12 saatte bir 600 mg olarak (oral, iv) kullanılır. Komplike olmamış deri infeksiyonlarında 12 saatte bir 400 mg kullanılır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekli değildir, ama ağır renal yetmezlik-

te dikkatli olmak gerekir. Hemodiyalize giren hastalara ilaç diyaliz sonrası verilir.

Yan Etkiler Bulantı, kusma, ishal ve baş ağrısı yapabilir. Tedavi süresine bağımlı olarak anemi, loko-peni, trombositopeni ve hemorajik mukozit yapabilir. Tedavi iki haftayı aşacaksa kan düzeyleri izlenmelidir. Deri döküntüsü, follikülit yapabilir; karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Ateş, ağız veya vaginada *Candida* süperinfeksiyonu gelişimine neden olabilir.

İlaç Etkileşimleri Zayıf geri dönüşümlü monoaminooksidaz inhibitörüdür; tyramin bakımından zengin gıdalarla ve psödoefedrin, fenilpropanolamin gibi adrenerjik ilaçlarla birlikte kullanılıncı ciddi hipertansiyon riski oluşturur; floksetin gibi serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanılıncı serotonin sendromu riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı (Kemoprofilaksi)

Bulaşıcı infeksiyon hastalıklarıyla savaşmada temel prensip infeksiyon zincirinin kırılmasıdır. Bu durum; 1. Sürveyans çalışması ile olguların, (taşıyıcıların asemptomatik veya hastaların semptomatik) saptanıp tedavi edilmesi, 2. Hastaların kayıt ve bildirim, 3. Bulaşma yollarının kırılması, (a-doğrudan bulaşma, b-dolaylı bulaşma; hava ile, infekte iğne gibi araçlarla, vektörlerle), 4. İmmünoprofilaksi, immünizasyon (aktif ve pasif), 5. Kemoprofilaksi, 6. Gerekiyorsa izolasyon ve karantina ve 7. Eğitim yöntemleriyle sağlanır. İmmünoprofilaksi ve kemoprofilaksi risk altındaki topluma uygulanır.

Antimikrobiyal kemoprofilaksi; gelişme olasılığı fazla olan bir infeksiyonu önlemek için, infeksiyon etkeni ile karşılaşmadan önce, karşılaşma sırasında veya karşılaşmadan hemen sonra, koruyucu olarak antibiyotik verilmesidir. Bu tür antibiyotik kullanımı akılcı olmayan antibiyotik kullanımının önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Kullanılacak antibiyotik:

1. Korunulması amaçlanan mikroorganizmalara etkili olmalıdır.
2. Ucuz olmalıdır.
3. Yan etkileri az olmalıdır.
4. Korunmayı sağlayacak doz, aralık ve sürede verilmelidir.

Antimikrobiyal profilaksi başlığı altında 3 alt grup yer alabilir:

1. Erişkinde ve çocuklarda antimikrobiyal profilaksi.
2. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda antimikrobiyal profilaksi.

3. Cerrahi antimikrobiyal profilaksi.

Bu bölümde erişkin ve çocuk yaş grubunun ortak olduğu ve antimikrobiyal profilaksinin uygulandığı kesin hastalıklar ele alınacaktır (Tablo 16.22).

Sıtma Kemoprofilaksisi Sıtma, *Plasmodium*, türlerinin (*P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* ve *P.falciparum*) dişi *Anopheles* sivrisinekleriyle bulaştırılması sonucu oluşan bir protozoon hastalığıdır. İnsanın en önemli paraziter hastalığı olan sıtma, günümüzde gelişmekte olan ülkelerde her yıl 500 milyon olguya ve 2 milyon ölüme yol açmaktadır. Bugün Kuzey Amerika, Avrupa ve Rusya'da eradike edilmiştir, fakat tüm kontrol uğraşlarına karşın tropikal bölgelerde yeniden artmaya başlamıştır. Bu durumdan sorumlu etmenlerin başında, antimalaryal ilaçlara karşı *Plasmodium* türlerinde ve insektisidlere karşı vektörlerde gittikçe artan direnç sorunu gelmektedir. Gelişmiş ülke insanların

tropikal bölgelere yapmış oldukları gezintiler sonucu her yıl en az 30.000 Amerikalı ve Avrupalı'nın sıtmaya yakalandığı sanılmaktadır. Gezmenler için sıtma riski Sahra-altı Afrika ve Okyanusya'da yüksek (1/50-1/1000), Haiti ve Hindistan'da orta (1/100-1/12.000), Asya, Orta ve Güney Amerika'da ise düşüktür (<1/50.000). ABD'de yılda 1000 sıtma olgusu bildirilmektedir. *P.falciparum* sıtması olgularının %90'ını Sahra-altı Afrika ve Okyanusya'ya gidip donmuş gezmenlerde ve de bu yerlerden gelen göçmenlerde görülmektedir.

Antimalaryal kemoprofilaksi rejimlerine uyma ve sivrisinek ısırılmalarına karşı kişisel önlemlerin alınması sıtmaya yakalanmamada temel yollardır. Yapılan çalışmalarda gezmenlerden yarısından azının bu önlemlere uyduğu gösterilmiştir.

Chloroquine ve çok ilaca dirençli falciparum sıtmasının tüm dünyada artması ve ayrıca primaquine ve

Tablo 16.22 Erişkin ve çocuklarda antimikrobiyal kemoprofilaksinin önerildiği kesin hastalıklar

Hastalık	Endikasyonları	Seçkin İlaç
Difteri	Aşılanmamış temaslılar	Penicillin veya erythromycin
Endokardit	Riskli hastalarda oro-faringeal girişimler Riskli hastalarda genitouriner veya gastrointestinal girişimler	Amoxicillin veya clindamycin Ampicillin veya vancomycin klindamisin ve gentamicin
Genital herpes simpleks	Rekürren infeksiyon (≥yılıda 4 epizod)	Acyclovir
Grup B streptokokal (GBS) infeksiyon	Servikal veya vajinal GBS kolonizasyonlu anneler ve aşağıdakilerden en az biriyle birlikte olan yenidoğanları: a. gebeliğin 37. haftasından önce membran rüptürü, b. membranların uzamış rüptürü (>12 saat), c. maternal intrapartum ateş, d. gebelikte GBS bakteriuri öyküsü	Ampicillin veya penicillin
<i>Haemophilus influenzae</i> tip B	4 yaş altı aşılanmamış temaslılar	Rifampin
HIV infeksiyonu	Sağlık personeline infekte iğne batması HIV'la infekte gebe (≥gebeliğin 14.haftası) HIV'la infekte kadının yenidoğanı	Zidovudine
Influenza A	Aşısız geriatrik hastalar, immünosupreseler, sağlık çalışanları	Amantadine veya rimantadine
Sıtma	Chloroquine duyarlı <i>P.falciparum</i> 'lu bölgeye gidenler Chloroquine dirençli <i>P.falciparum</i> 'lu bölgeye gidenler	Chloroquine Mefloquine
Meningokokal infeksiyon	Yakın temaslılar	Rifampin
Otit media	Rekürren infeksiyon	Amoxicillin
Boğmaca	Yakın temaslılar	Erythromycin
Pnömonokoksemi	Ortak hücreli anemi veya asplenili çocuklar	Penicillin
Romatizmal ateş	Romatizmal ateş öyküsü veya bilinen romatizmal kalp hastalığı	Benzathine penicillin
Üriner sistem infeksiyonları	Rekürren infeksiyon	TMP/SMX veya ciprofloxacin

chloroquine dirençli *P.vivax* sıtmasının yayılması kemoprofilaksiste sıkıntılara yol açmaktadır.

Sıtma tropikal bölgelerin hastalığıdır. *P.falciparum* tropikal Afrika, Güney ve Güneydoğu Asya, Okyanusya ve Güney Amerika'nın Amazon bölgesinde sıklıdır. *P.vivax* ise Orta Amerika ve Hindistan'da daha sıklıdır. Bu iki türün prevalansı Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Okyanusya'da aynıdır. *P.malariae* başta Sahra-altı Afrika olmak üzere tüm endemik bölgelerde düşük sıklıkta bulunmaktadır. *P.ovale* ise Afrika dışında enderdir. Sıtma endemisitesi geleneksel olarak 2-93 yaş arası çocuklarda palpabl-dalak oranına göre tanımlanır (hipoendemik <%10, mezoendemik %11-50, hiperendemik %51-75 ve holoendemik >%75). *P.falciparum*'un yoğun bulunduğu tropical Afrika ve Yeni Gine, hiper ve holoendemik alanlardır.

Kemoprofilaksiste tüm epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Profilaktik antimalaryal ilaç alınmasına karşın kişisi sıtma olabilir. Bu nedenle endemik bölgeden ülkesine dönen gezginlerde ateş oluşursa ayırıcı tanıda sıtma da yer almalıdır.

Gebelere de profilaksi yapılmalıdır. Eğer doğum endemik bölgede olursa çocuk koruma tedavisine alınmalıdır.

Yan etkileri gözleyebilmek ve yeterli kan düzeyine ulaşabilmek için kemoprofilaksiye endemik bölgeye gidilmeden 2 hafta önce (doxycycline için 2 gün önce) başlanmalıdır. Gezi süresince ve döndükten 4 hafta sonrasına kadar sürdürülmelidir (Tablo 16.23).

Mefloquine: Tropikal bölgelere gidenlere verilecek ilk seçenek antimalaryal profilaktik ilaçtır. Bunun ne-

Tablo 16.23 Sıtma profilaksisi ve kendi kendine tedavi

İlaç	Endikasyonu ve dozu	Çocuk dozu
Profilaksi		
Mefloquine	Chloroquine dirençli sıtmanın bildirildiği bölgelere gezinti yapanlara kullanılır. 228 mg baz (250 mg tuz=1 tablet) haftada bir kez. Geziden 1 hafta önce, başlanır, gezi süresince ve döndükten 4 hafta sonrasına kadar sürdürülür. Gebelere verilebilir	<15 kg: 4.6 mg baz/kg her hafta (5 mg tuz/kg) 15-19 kg: 1/4 tab/her hafta 20-30 kg: 1/2 tab./her hafta 31-45 kg: 3/4 tab/her hafta >45 kg: 1 tab/her hafta
Doxycycline	Mefloquine'e seçenek olarak kullanılır. 100 mg/gün, geziden 1 gün önce başlanır, gezi süresince ve döndükten 4 hafta sonrasına kadar sürdürülür	≥ 8 yaş: 2 mg/kg gün (maksimal 100 mg/gün)
Proguanil+ chloroquine	Bu kombinasyon mefloquine veya doxycycline seçenek olarak kullanılır. Proguanil; 200 mg/gün, geziden 1 gün önce başlanır, gezi süresince ve döndükten 4 hafta sonrasına kadar sürdürülür. Gebelerde güvenli antimalaryal ilaçtır	Proguanil; <2 yaş: 50 mg/gün 2-6 yaş: 100 mg/gün 7-10 yaş: 150 mg/gün >10 yaş: 200 mg/gün
Chloroquine	Chloroquine dirençli sıtmanın bildirilmediği bölgelere gezinti yapanlara kullanılır. 300 mg baz (500 mg tuz yanı chloroquine phosphate tablet) haftada bir kez, geziden 1 hafta önce başlanır, gezi süresince ve döndükten 4 hafta sonrasına kadar sürdürülür. Gebelere kullanılır	5 mg baz/kg (8.3 mg tuz/kg) haftada bir (maksimum baz: 300 mg)
Kendi kendine tedavi		
Pyrimethamine-sulfadoxine	Profilaksi amacıyla mefloquine veya doxycycline alanlarda sıtma gelişirse beraberlerinde taşıdıkları bu kombinasyondan bir kez almalıdırlar (3 tab.=75 mg pyrimethamine ve 1500 mg sulfadoxine)	5-10 kg: 1/2 tab. 11-20: 1 tab 21-30 kg: 1.5 tab. 31-45 kg: 2 tab >45 kg: 3 tab.

deni çok ilaç-dirençli falciparum sıtmasına genellikle etkin olması ve yan etkilerinin azlığıdır. Yan etki olarak bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, kabus ve nadiren (1/10.000) akut reversibl nöropsikiyatrik reaksiyonlar (konfüzyon, psikoz, konvülsiyon veya ensefalopati) görülebilir. Yan etkileri chloroquine benzer. Mefloquine psikiyatrik veya epileptik hastalık öyküsü olanlarda kontrendikedir. Afrika'da yapılan son çalışmalar mefloquine profilaksisinin gebelerde etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Doxycycline: Mefloquine alternatiftir. Günlük alınmalıdır ve genellikle iyi tolere edilir. Diyare, güneşe duyarlılık ve vulvo-vajinal kandididoz gibi yan etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. 8 yaşın altındaki çocuklara ve gebelere verilmemelidir. Mefloquine de içeren çok ilaç dirençli *P.falciparum*'un olduğu bölgelere (Tayland ve Papua Yeni Gine gibi) gidenlere verilecek seçkin ilaçtır.

Primaquine: Son çalışmalar günlük alınan prima-kin'in *P.falciparum* ve *P.vivax* sıtmasında etkili olduğunu göstermiştir. Glukoz 6 phosphatedehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olanlarda ve gebelerde kullanılmamalıdır. Eğer kullanılırsa ciddi hemolize yol açar. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, hemoliz ve methemoglobinemi gibi yan etkileri vardır. *P.vivax* ve *P.ovale*'nin yoğun olduğu bölgelere gidenlere chloroquine profilaksisine karşın, döndükten sonraki 3 yıl içinde bu türlerin karaciğerde hipnozot oluşturulmasına bağlı tekrarlayan sıtmalar görülebilir. Bunu önlemek amacıyla endemik bölgeden ayrıldıktan sonra primaquine (15 mg baz= 26.3 mg tuz/gün-14 gün) verilebilir.

Chloroquine: Chloroquine duyarlı *P.falciparum* ve diğer türlerin duyarlı *P.falciparum* ve diğer türlerin profilaksisinde (son zamanlarda doğu Asya ve Okyanusya'dan chloroquine dirençli *P.vivax* bildirilmesine karşın) seçkin ilaçtır. Bu ilaç iyi tolere edilir. Görülebilen yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi ve zencilerde kaşıntıdır. Gebelerde güvenlidir. 5 yıldan fazla kullanıldığında (≥ 100 g) doza özgül bir retinopati gelişebilir. İdiosenkratik ve allerjik reaksiyonlar oldukça enderdir. Miyopati, raş ve nöropsikiyatrik reaksiyonlar enderdir.

Proguanil: Güvenlidir ve iyi tolere edilir. Kullananların %8'inde ağızda ülserler oluşmaktadır. Gebelerde antimalaryal profilaksi için en güvenli ilaç olarak düşünülmektedir. Mefloquine veya doxycycline'in kulla-

nılmadığı chloroquine dirençli *P.falciparum* sıtmasında proguanil+chloroquine kombinasyonu verilebilir.

Pyrimethamine (25 mg/haftada bir)+daopsona (200 mg/haftada bir): Chloroquine dirençli *P.falciparum*'da kullanılabilen bir kombinasyondur. İyi tolere edilmesine karşın artan direnç bir sorundur. Dapsone methemoglobinemi, allerjik reaksiyonlar ve agranülositoz'a yol açabilir.

Fansidar (pyrimethamine 25 mg+sulfadoxine 500 mg): Ciddi yan etkilerinden (eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, agranülositoz, hepatit ve pulmoner eosinofili) dolayı artık önerilmiyor.

HIV Kemoprofilaksisi

Perkütan yaralanmalarda: İnfekte iğne batmasıyla HIV bulaşma oranı %0.3'dür. HIV-infekte kanın mukoza ve deriye temasında ise bulaş oranları sırasıyla %0.1 ve %0.1'in altındadır. 1997'ye kadar toplam 52 sağlık personelinin HIV'la infektite olduğu bildirilmiştir. Perkütan yaralanmalarda 4 hafta süreyle zidovudine (ZDV) verilmesiyle HIV serokonversiyon riskinin %80 oranında azaldığı bildirilmiştir. Profilaksiden maksimum yarar sağlamak için mümkün olduğunca kısa sürede başlanmalıdır. İdeal olarak ilk 2 saat içinde, en geç 36 saat içinde profilaksiye başlanmış olmalıdır. Zaman kaybına yol açmamak için her sağlık kuruluşunda ZDV hazır bulundurulmalıdır. Profilakside ZDV olmak koşuluyla en az iki ilacın birlikte kullanılması söz konusudur. Yüksek risk durumunda 3 ilaç da kullanılabilir. ZDV (Retrovir kapsül 100 mg): 3x200 mg/gün+Lamivudine (Epivir tb 150 mg, Zeffix tb 100 mg):2x150 mg/gün+İndinavir (Crixivan kapsül 400 mg): 3x800 mg/gün dozunda 4 hafta süreyle verilir. İlaçlar yan etkileri yönünden izlenmelidir. Başlangıçta ve tedavinin 2. haftasında tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

Vertikal geçiş: Antiretroviral profilaksi almayan HIV ile infekte gebelerin yenidoğanlarında ~%30 (%15-35) oranında HIV enfeksiyonu gelişme riski vardır. Dört saatten önce gelişen erken membran rüptürü (anne kanı ile yenidoğanın kanı temas edeceğinden) vertikal geçiş riskini arttıran önemli bir faktördür. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde, doğum sırasında ve sonrasında (6 hafta) ZDV kullanımının yenidoğanlara enfeksiyon geçiş oranını %30'dan, %10'a indirildiği (2/3 azalttığı) gösterilmiştir.

Zidovudine (ZDV) (Retrovir tab-100 mg): HIV revers transkriptaz inhibitörüdür. En sık uygulama dozu ağızdan 3x200 mg/gün'dür. En önemli yan etkisi hematopoetik sistem üzerindedir (anemi, lökopeni) ve özellikle nötropeni, daha az sıklıkla trombositopeni). Baş ağrısı, bulantı ve kırgınlığa sıklıkla rastlanılmasına karşın, iskelet ve kardiyak miyopatilere ender rastlanır. CD4+T lenfosit sayısı 300/mm³'ün üzerinde olanlarda anemi ve nötropeni nadir görülür. Karaciğer yağlanması ile birlikte olan hepatomegaliye yol açabilir.

Tablo 16.24 Kardiyak lezyonların infektif endokardit gelişme risklerine göre gruplandırılması

Yüksek riskli grup

- Yapay kalp kapakları
- Geçirilmiş bakteriyel endokardit (kalpte başka hastalık olmasa bile)
- Siyanozlu konjenital kalp hastalığı (Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu gibi)
- Patent duktus arteriosus (PDA)
- Ventrikül septal defekt (VSD)
- Aort yetersizliği
- Aort stenozu
- Mitral yetersizliği
- Mitral stenozu ve yetersizliği
- Aort koarktasyonu

Orta derecede riskli grup

- Mitral darlığı
- Mitral kapak prolapsusu+regürjitasyon ve/veya kapak kalınlaşması
- Pulmoner stenoz
- Triküspid kapak hastalığı
- Hipertrofik kardiyomyopati
- Biküspid aort kapak veya kalsifik aort sklerozu
- Cerrahi chloroquine düzeltilmiş ASD, VSD, PDA (16 ay geçmemiş)

Düşük veya önemi olmayan riskli grup*

- Mitral kapak prolapsusu (regürjitasyon yok)
- İzole sekondum atrial septal defekt (ASD)
- Cerrahi olarak düzeltilmiş ASD, VSD, PDA (6 ay geçmiş)
- Fizyolojik fonksiyonel üfürümler
- Geçirilmiş akut romatizmal ateş (valvüler disfonksiyon yok)
- Geçirilmiş Kawasaki hastalığı (valvüler disfonksiyon yok)
- Koroner arter bypass grafları
- Koroner arter hastalığı
- Arteriosklerotik plak
- Kardiyak pacemaker
- İmplant defibrilatör
- Kalp kateterizasyonu (balonlu anjioplastiyi de içeren)

* Bu grubun endokardit riski normal popülasyondan farksızdır ve endokardit profilaksisi önerilmez.

Tablo 16.25 Bakteriyemi riski

Spontan bakteriyemi	<%1 (0-3)
Diş, üst solunum yolu	
Diş çekimi	%60 (18-85)
Peridontal cerrahi	%88 (60-90)
Diş fırçalama	%40 (7-50)
Tonsillektomi	%35 (33-38)

Lamuvudine (Epivir tab 100 mg). Revers transkriptaz inhibitörüdür. Günlük doz oral olarak 2x150 mg'dır. Önemli bir yan etkisi yoktur.

İndinavir: Proteaz inhibitörüdür. Günlük doz oral olarak 3x800 mg'dır. Nefrolitiaz ve indirek hiperbilirubinemi gibi yan etkileri vardır.

İnfektif Endokardit Kemoproflaksisi İnfektif endokardit riski olan kişilerde bakteriyemi oluşturabilen hertürlü girişimde proflaksi uygulanmalıdır. Hastalar bu yönden bilgilendirilmelidir. İnfektif endokardit gelişme riski kardiyak lezyonun tipine göre farklılık gösterir (Tablo 16.24). Bakteriyemi oranı girişimle ilişkilidir (Tablo 16.25). Bakteriyemi riski yüksek olan ve proflaksi önerilen girişimler Tablo 16.26'da, proflaksi önerilmeyen girişimler ise Tablo 16.27'de verilmiştir.

Tablo 16.26 Endokardit profilaksisi önerilen girişimler

Oral kavite ve solunum sistemi

- Gingival kanamaya neden olan her türlü girişimler (diş çekimi, periodontal işlemler, dişlerin profilaktik temizliği gibi)
- Tonsillektomi ve/veya adenoidektomi
- Rejid bronkoskopi
- Fleksibl bronkoskopi (biyopsili veya biyopsisiz) (profilaksi isteğe bağlı)
- Solunum sistemi mukozasını etkileyen cerrahi girişimler

Gastrointestinal sistem

- Varis skleropatisiterapisi
- Ösofagus dilatasyonu
- Endoskopik retrograd, koalaonjiografi (biliyer obstruksiyonlu)
- Bilier sistem cerrahisi
- İntestinal sistem mukozasını etkileyen cerrahi girişimler
- Transözofajial ekokardiografi (profilaksi isteğe bağlı)
- Endoskopi (biyopsili veya biyopsisiz) (profilaksi isteğe bağlı)

Genitouriner sistem

- Prostat cerrahisi
- Sistoskopi
- Uretral dilatasyon
- Vajinal histerektomi (profilaksisi isteğe bağlıgöre)
- Vajinal doğum (profilaksi isteğe bağlı)

Tablo 16.27 Endokardit profilaksisi önerilmeyen girişimler**Solunum sistemi**

Endotrakeal entübasyon

Genitouriner sistem

Sezeryan seksiyö

İnfeksiyon yokluğunda

Üretral kateterizasyon

Uterus dilatasyonu ve küretaj

Terapotik abortus

Sterilizasyon girişimleri

Spiral takılması veya çıkarılması

Diğerleri

Kalp kateterizasyonu (balonlu anjioplastiyi de içeren)

Diyafragma üstü girişimlerden sonra en sık etken streptococcus viridans streptokoklar, diyafragma altı girişimlerden sonra ise enterokoklardır. Profilakside bu durum göz önüne alınmalıdır (Tablo 16.28 ve 16.29). Viridans streptokoklar insanın normal florasıdır. Ağız boşluğu ve üst solunum yollarında sık olmak üzere gastrointestinal sistemin bütün bölgelerinde bulunabilirler. Enterokoklar normal barsak florasıdır ve perineden izole edilebilirler.

Akut Romatizmal Ateş (ARA) Kemoprofilaksisi Tedavi edilmemiş A grubu β hemolitik streptokokol tonsillofarenjit'lerden ortalama 3 hafta (1-5 hafta) sonra olguların ~%3'ünde ARA gelişme riski vardır. Bu oran tedavi ile %0.5'in altına düşürülmektedir. ARA geçirenlerde, bir yıl içerisinde yeniden streptokokal tonsillo-farenjit gelişirse, ARA'in tekrarlama riski %50'dir, yıllar geçtikçe bu oran giderek azalır ancak hiç yok olmaz. ARA profilaksisi ile A grubu streptokokların farinks kolonizasyonu önlenir ve böylece tekrarlama önlenmiş olur.

Profilakside kullanılan antibiyotikler şunlardır:

1. Benzathine penicillin G: Erişkinlerde 1.2 milyon ünite, 25 kg'ın altındaki çocuklarda 600.000 ünite IMim, 28 günde bir kere. Son çalışmalarla ARA insidensinin sık olduğu bölgelerde (Güney Afrika gibi) benzathine penicillin G'nin 3 haftada bir IM yapılmasıyla ARA'nın rekürrenslerinin daha çok azaldığı gösterilmiştir.

2. Penicillin V: Erişkinler için günde 2 kez 250 mg.

3. Erythromycin: Erişkinler için günde 2 kez 250 mg oral. Yüksek doku konsantrasyonları nedeniyle daha geniş periyotlarda alınabilecek olan azithromycin'in oral profilaksi amacıyla kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur.

4. Sulfadiazine: Erişkinler için günde bir kez 1 gr (500 mg, <27 kg) oral.

Oral profilaksinin koruyuculuğu benzathine penicillin G'ye göre biraz daha azdır. Bu durum ilacın düzen kullanılmamasına bağlı olabilir.

Optimal profilaksi süresi üzerinde uzlaşma yoktur. Yalnız genel olarak kabul edilen görüş, karditli olgularda profilaktik tedavinin 10 yıl veya 25 yaşına kadar verilmesidir. Karditsiz olgularda ise profilaksi 5 yıl veya 18 yaşına kadar sürdürülmelidir.

Meningokokal Menenjit Kemoprofilaksisi *Neisseria meningitidis* infeksiyonlarının %90'ından fazlasını meningokoksemi ve/veya menenjit oluşturur. Meningokokal menenjitli hastaların ~%10'unda bilinen başka bir hasta ile doğrudan temas öyküsü vardır ve bu hastaların aile bireylerinde atak hızı normal popülasyona göre ~1000 kat fazla bulunmuştur. Bulaştırma riski hastalığın ilk haftasında en yüksektir. Kemoprofilaksi aile bireylerine, hastanın oral sekresyonlarıyla doğrudan temas edenlere (öpme, ağızdan ağıza resüsitasyon yapma ve endotrakeal entübasyon uygulama

Tablo 16.28 Diş, ağız, solunum sistemi veya özofajial girişimlerde endokardit profilaksisi

Durum	Antibiyotik	Doz* ve uygulama
Standart genel profilaksi	Amoxicillin	Erişkinler: 2g, çocuklar: 50 mg/kg oral, işlemden 1 saat önce
Oral ilaç alamayanlar için	Ampicillin	Erişkinler: 2g/im veya iv çocuklar: 50 mg/kg/im veya iv, işlemden önceki 30 dak. içinde
Penicilline allerjikler için	Clindamycin veya Azithromycin veya clarithromycin	Erişkinler: 600 mgmg/ çocuklar: 20 mg/kg oral, işlemden 1 saat önce Erişkinler: 500 mg, çocuklar: 15 mg/kg oral, işlemden 1 saat önce
Penicilline allerjik olup oral ilaç alamayanlar için	Clindamycin	Erişkinler: 600 mg, çocuklar: 20 mg/kg iv işlemden önceki 30 dak. içinde

* Total çocuk dozu erişkin dozunu aşmamalıdır.

gün) kullanımı araştırılmaktadır. Acyclovir fetusta nefrotoksisiteye neden olabilir.

Difteri Kemoproflaksisi Difterili hastayla yakın teması olanlara (aile bireyleri, kreş veya yatakhane veya okul arkadaşları) benzathine penicillin (1.2 milyon Ü, 30 kg'ın altında olanlara ise; 600.000 Ü tek doz İM) veya erythromycin (4x500 mg, çocuklar için; 40 mg/kg/gün-oral 7 gün) profilaksisi verilir. Profilaksi öncesi ve sonrası boğaz-burundan kültür yapılır ve temashlar 7 gün izlenir. Yakın temash önceden aşılammış ise yaşına uygun primer aşı yapılmalıdır.

Çocuklarda Tekrarlayan Akut Otit Media Profilaksisi

Tekrarlamalarda etiyoloji primer akut otit mediadan sorumlu etkenlerle aynıdır (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*). Sık tekrarlayan hastalar (6 ay içinde >3 epizod) kış ve ilkbahar boyunca (6 ay) günde bir kez oral verilen ampicillin (2.5 yaş altındakilere; 125 mg/gün, 2.5 yaş'dan büyüklere; 250 mg/gün), amoxicillin (20 mg/kg/gün) veya sulfisoxazole (50 mg/kg/gün), azithromycin (10 mg/kg haftada bir kez)'den yararlanabilirler. Bu durumun antibiyotik dirençli suşların seleksiyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır.

Grup B streptokok İnfeksiyonlarında Kemoprofilaksi

Grup B streptokoklar (GBS) ilk kez 1935'de insanlarda puerperal sepsis etkeni olarak tanımlanmıştır. Bu bakteri yenidoğanlarda sepsis ve menenjitin ana nedeni, kadınlarda ise peripartum ateşin sık bir sebebidir. Lancefield grup B, *S.agalactiae* isimli tek bir tür içermektedir ve kapsüllüdür.

Yenidoğanda 2 ayrı dönemde infeksiyona yol açmaktadır. İlk 1 hafta içinde oluşan enfeksiyon sıklıkla neonatal sepsistir. 1 hafta-3 ay (1ay) arasında ise menenjitdir. İnfeksiyon anne vajinasını kolonize eden grup B streptokokların doğum döneminde yenidoğanı infekte etmesi sonucu oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar kadınların ~%20(%5-40)'nin vajinal veya rektal taşıyıcı olduklarını göstermiştir. Taşıyıcı annelerden vajinal yolla doğanların yaklaşık %50'si bu bakteriyle kolonize olmasına karşın sadece %1-2'sinde klinik olarak infeksiyon oluşmaktadır.

Grup B streptokokal infeksiyon insidensi risk faktörleri olan annelerin yenidoğanlarında daha sık görülmektedir; öncesinden invaziv GBS infeksiyonu olan çocuk doğurma, bu gebelikte GBS bakteriyürisi, erken doğum (<37 hafta), erken membran rüptürü (doğumdan en az 24 saat önce), uzamış doğum sancısı, ateş veya korioamnionit risk faktörleridir. Yüksek-riskli taşıyıcı annelerin saptanıp doğumda profilaktik ampicillin

veya penicillin verilmesinin yenidoğanda infeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Yenidoğanda grup B streptokokal infeksiyon koruması için CDC önerileri; gebeliğin 35 ile 37.haftası arasında alt vajen/anorektal bölgeden kolonizasyon için tarama yapılmalıdır ve yukarıda sayılan risk faktörlerinden herhangi birine sahip grup B streptokok taşıyıcılarına doğumda kemoproflaksi yapılmalıdır. Önerilen doz; doğum eyleminin başlangıcında 5 milÜ penicillin G yapıp doğuma kadar her 6 saatte bir, sürdürmektir. Ampicillin'de doğuma kadar her 6 saatte bir 2 gr iv yapılmalıdır. Penicillin'e allerjik olanlarda clindamycin (doğuma kadar her 8 saatte bir 900 mg iv) veya erythromycin (doğuma kadar her 6 saatte bir 500 mg iv) verilebilir. Risk faktörsüz taşıyıcı gebelere kemoproflaksi verilip verilmemesi tartışmalıdır. Yenidoğan infeksiyonlarının %25'i risk faktörsüz taşıyıcı annelerden doğanlarda görülmektedir. Tüm taşıyıcılara profilaksi yapılırsa %20 gebeye antibiyotik verilmiş olacaktır. Bunun olası sonuçları allerjik reaksiyonlar ve de dirençli organizmaların seleksiyonudur.

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Kemoprofilaksisi

Gonore ve sifiliz; kondom kullanımı cinsel yolla bulaşan hastalıklar için önemli bir korunma aracıdır. Cinsel ilişkiden hemen sonra antibiyotik kullanımı gonoreden (250 mg tek doz im ceftriaxone veya 500 mg oral ciprofloxacın) korur. Ancak bu uygulamanın dirençli gonokokların gelişme ve yayılmasına yol açabileceğinden rutin olarak önerilmemektedir. Olası *Chlamydia trachomatis* koinfeksiyonuna da yönelik profilaksi (1 g oral tek doz azithromycin veya 2x100 mg/gün -7 gün süreyle doxycycline) eklenebilir.

Primer, sekonder veya erken latent (< 1 yıl) sifilizi bir hastayla son 90 gün içinde cinsel ilişkide bulunanlara tedavi protokolü uygulanmalıdır (benzathine penicillin; tek doz 2.4 milyon Ü im, doxycycline; 2x100 mg/gün ya da erythromycin; 4x500 mg/gün-14 gün).

Turist Diyaresi Kemoprofilaksisi

Bulaşıcı infeksiyon hastalıklarının endemik olduğu bölgelere gidenlerde en sık karşılaşılan hastalık turist ishalleridir. Genellikle kısa sürer ve kendiliğinden iyileşir. Buna karşın olguların %40'ı planlanmış aktivitelerini değiştirmek zorunda kalırken, %20'si yatarak dinlenmek durumunda kalır. İnsidens her 2 haftalık kalma süresi için, gelişmiş ülkelerde %8 gibi düşük oranlarda iken, gelişmemiş ülkelerde (Afrika, Orta ve Güney Amerika, Güneydoğu Asya) %55 dir. Özellikle süt çocukları risk grubundadır.

Turist ishallerinin en sık etkeni enterotoksijenik *Escherichia coli*'dir (ETEC) (Latin Amerika'da %50,

Asya'da %15). Ayrıca virus (rotavirus ve Norwalk virus), parazit (Amebioz, Giardioz), diğer bakteriler (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* infeksiyonları; %1-15) de de etken olabilir. Turistler için büyüyen bir sorun birçok bakteriyel patojenlerde gelişen antibiyotik direncidir; bu duruma örnek *Campylobacter* türlerinin kinolonlara, *E. coli*, *Shigella* ve *Salmonella* türlerinin TMP-SMX direncidir.

Gezmenler ishal-riskini azaltmak için sıcak, taze pişmiş yiyecekleri yemelidirler ve kaynamış sulardan içmelidirler. Buzdan, çiğ sebzelerden ve soyulmamış meyvelerden kaçınılmalıdır.

Profilaksi için bizmuth (4x2 tablet-525 mg/gün, 3 hafta) ucuz, etkin ve güvenli bir ilaçtır. Profilaktik antimikrobial ilaçlar etkili olsada yan etki ve ilaç-dirençli bakteriyle bir infeksiyon gelişme olasılığına karşı önerilmemektedir. Yalnız altta yatan hastalığı olanlarda (inflamatuvar barsak hastalığı, insüline-bağımlı diabetes mellitus, AIDS ve ciddi kalp hastalığı) oral profilaksi önerilmektedir (doxycycline 100 mg/gün veya TMP-SMX 960 mg/gün veya ciprofloxacin 500 mg/gün, norfloxacin 400 mg/gün). Turist ishali antibiyotikle birlikte loperamid verilmesiyle hızla (<10 saat) düzeltilmektedir.

Tekrarlayan Erizipel/Sellülit veya Stafilokokal Deri Apselerinde Kemoprofilaksi Yılda 2 veya daha fazla erizipel veya sellülit epizodu geçirenlerde [konjenital (Milroy's) veya edinsel lenf ödemi olanlar] her ayın ilk haftası oral erythromycin (500 mg/gün) veya oral azithromycin (250 mg/gün) veya oral clarithromycin (500 mg/gün) veya oral penicillin V (250 mgx2/gün) ya da ayda bir kez benzathine penicillin (1.2 milyon Ü/im) önerilmektedir.

Ayrıca tekrarlayan stafilokokal deri apseleri olanlara 3 ay oral clindamycin (150 mg/gün) verilebilir.

KAYNAKLAR

- Aşçıoğlu Akhan S, Akova M. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu antibiyotikler. Antimikrobiyal Tedavi Bülteni 1998;2:37-42.
- Akova M. Penisilinler. Antimikrobiyal Tedavi Bülteni 1997;1:16-20.
- Akova M. Sulbaktam ampisilin: farmakolojik özellikleri ve klinik kullanımı. Flora 2000; 7(ek 1):8-16.
- Aktuğlu Y. Akılcı antibiyotik kullanımı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu Kitabı, 1999:59-76.
- Aktuğlu Y. Klinikte Antibiyotik Kullanımı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayını (Rektörlük no:3534, Dekanlık no:156), İstanbul, 1989:143-201

- Aktuğlu Y. Klinikte antibiyotik kullanımı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayını, Rektörlük No:3534, Dekanlık No:156, İstanbul, 1989:75-141.
- Allington DR, Rivey MP. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. Clin Ther 2001; 23:24-44.
- Altun B, Karagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Türkiye'deki stafilokokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-9 Ekim 1998, Antalya, Kongre Özet Kitabı, 12-164.
- Alvarez-Elcoro S, Ezler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clin Proc 1999;74:613-634.
- Androle VT. The Quinolones. Academic Press, San Diego, 2nd edition, 1998.
- Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. Infectious Disease Clinics of North America 2000; 14:435-447.
- Bakır M. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. Klimik Dergisi 2001; 14:95-101.
- Barriere JC, Berthaud N, Beyer D, Dutka-Malen S, Paris JM, Desnottes JF.
- Bengisun JS, Palabıykoğlu İ, Aksu G. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakterioloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok şuşlarının tiplendirilmesi ve fusidik asit duyarlılığının in vitro değerlendirilmesi. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-9 Ekim 1998, Antalya, Kongre Özet Kitabı, 12-163.
- Beğendik F, Fidan I, Sultan N, Türet S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok şuşlarının fusidik aside direnç durumu. Ankem Dergisi. 1999;13(2):102-103.
- Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. J Antimicrob Chemother 1997 ;39 Suppl A:15-21.
- Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KVI, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. Intern J Antimicrob Agents 1999; 11:93-100.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Huaser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Bush LM, Johnson CC. Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. Infect Dis Clin North Am 2000 ;14:409-433.
- CDC. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1997; 46 (RR-8):1-17.
- CDC. The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee for the elimination of tuberculosis. MMWR 1990; 39 (RR-8): 9-12.
- Çetinkaya Şardan Y. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. Uzun Ö, Ünal S(eds), Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001:93-101.
- Chambers HF, Hadley WK, Jawetz E. Beta-lactam antibiotics & other inhibitors of cell wall synthesis. In: Katzung BG(ed). Basic & Clinical Pharmacology, 7th ed, Appleton & Lange; Connecticut, 1998:724-42.
- Chambers HF. Chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, clindamycin, & streptogramins. In: Basic & Clinical Phar-

- macology, Katzung BG (ed), 7th ed, Appleton & Lange, Connecticut, 1998, 743-751
- Chambers HF. Other β -lactam antibiotics. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill-Livingstone, New York, 2000:291-299.
- Chambers HF. Other β -lactams antibiotics. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed, Churchill-Livingstone Inc, Philadelphia, 2000:291-299.
- Chambers HF. Penicillins. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill-Livingstone, New York 2000:261-274.
- Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: 1239-1271.
- Chandrasekar PH, Alangaden GJ. Newer beta-lactam antibiotics. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1996; 9:391-97.
- Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, Philips GL. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol* 1993; 51(Suppl. 54) : 18-24.
- Craig WA, Vogelmann B. The postantibiotic effect. *Ann Intern Med* 1987;106:900-902.
- Craig WA. Penicillins. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR(eds). *Infectious Diseases*, 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders, 1998:173-184.
- Craig WA. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24(Suppl 2):S266-275.
- Creticos CM, Sheagren JM. Penicillins. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE(eds). *Clinical Infectious Diseases-A Practical Approach*. Oxford University Press, New York, 1999:249-256.
- Cunha BA, Gill MV. Cefepime. *Med Clin North Am* 1995;79:721-732.
- Cunha BA. *Antibiotic Essentials*. Physicians' Press, Michigan, 2002.
- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferreri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by American Heart Association. *JAMA* 1997; 277 (22): 1794-1801.
- Delgado G Jr, Neuhauser MM, Bearden DT, Danziger LH.. Quinupristin-dalfopristin: an overview. *Pharmacotherapy* 2000 ;20:1469-1485.
- Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001;358:1975-1982.
- Donowitz GR, Mandel GL. Beta-lactam antibiotics. *N Eng J Med* 1988; 318:419-425.
- Donowitz GR. Oxazolidinones. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill-Livingstone, New York, 2000:392-394.
- Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 3:11-17.
- Drusano G. Meropenem: laboratory and clinical data. *Clinical Microbiology and Infection* 1997;3(Suppl 4):S51-59.
- Drusano G. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in antimicrobial selection: focus on telithromycin. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 3:24-29.
- Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332: 38-44
- Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1158-64.
- Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 (suppl A): 1-17.
- Falagas ME, Gorbach SL. Clindamycin and metronidazole. *Medical Clinics of North America* 1995; 79: 845-867.
- Fee WE. Gentamicin and tobramycin :comparison of ototoxicity. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl 2):S304.
- Fekety R. Vancomycin, Teicoplanin, and the Streptogramins: Quinupristin and Dalfopristin. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill-Livingstone, New York 2000:382-392.
- Fekety R. Vancomycin, teicoplanin, and the streptogramins: Quinupristin and dalfopristin. Mandell, Bennett, Dolin (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, s.382-91.
- Felmingham D, Zhanel G, Hoban D. Activity of the ketolide antibacterial telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 Suppl T1:33-42.
- Finch RG. Antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. Rationale for clinical use. *Drugs* 1996;51 Suppl 1:31-37.
- Finegold SM. Metronidazole. Mandell, Bennett, Dolin (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, s.361-65.
- Fish DN. Carbapenems. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL(eds). *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999:690-703.
- Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Inf Dis Clin North Am* 2000;14:475-87.
- Foldes M, Munro R, Sorrel TC, et al. In vitro effects of vancomycin, rifampisin and fusidic acid, alone and combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 1983; 11:21-26.
- Gatell JM, San Miquel JG, Zamora L, et al. Comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of tobramycin and amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:867.
- Giamarellou H, Antoniadou A. Antipseudomonal antibiotics. *Med Clin North Am* 2001; 85:19-42.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 30th ed. Antimicrobial Therapy, Inc, P.O. Box 70, Hyde Park, VT05655 USA. 2000.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2001, 31st ed, Antimicrobial Therapy, Inc, USA, 2001.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2002, 32nd ed, Antimicrobial Therapy, Inc, USA, 2002.
- Gilbert DN. Aminoglycosides. Mandell, Bennett, Dolin (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, s.307-35.
- Goldstein FW, Stein GE. Trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole). Yu VL, Merigan TC, Barriere SL (eds): *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1999, s. 995-1007.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998.

- Gorbach SL. Fusidic Acid. Gorbach SL, Barlet GB, Blacklow NR (eds): *Infection Diseases*. W.B. Saunders Company, 2nd Edition, Philadelphia 1995, s313-14.
- Hatborn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 2):S256-265.
- Havlichek DH, Stein GE. Sulfonamides. Yu VL, Merigan TC, Barriere SL (eds): *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Williams&Wilkins Company, Baltimore, 1999, s. 972-77.
- Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: Imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc* 1999;74:420-434.
- Hooper DC. Quinolones. Mandell, Bennett, Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, s.404-22.
- Hooton TM. Tetracyclines and chloramphenicol. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE(eds). *Clinical Infectious Diseases-A Practical Approach*, Oxford University Press, New York, 1999:299-303.
- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendation for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16 : 105-13.
- İlicin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G (Editörler). *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitavevi Ltd Şti, 1996.
- James ST, File TM. Antipseudomonal penicillins. *Med Clin North Am* 1995;79: 679-694.
- Jarvis WR. Epidemiology, appropriateness, and cost of vancomycin use. *Clin Infect Dis* 1998;26:1200-3.
- Johnson DH, Cunha BA. Aztreonam. *Medical Clinics of North America* 1995;79:733-743.
- Kasten MJ. Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol. *Mayo Clin Proc* 1999;74:825-833.
- Kauffman P, Kreter B, Fekete T. Monobactams. In:Yu VL, Merigan TC, Barriere SL(eds). *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999:831-838.
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. cilt, 9. baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2000: 200-223.
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. cilt, 9. baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2000: 224-237.
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. cilt, 9. baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2000: 247-252.
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. cilt, 9. baskı, Ankara, Hacettepe-Taş, 2000: 253-257.
- Klein NC, Cunha BA. New uses of older antibiotics. *Medical Clinics of North America* 2001;85:125-32.
- Klein NC, Cunha BA. Tetracyclines. *Medical Clinics of North America* 1995;79: 789-801.
- Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emekdaş G, Erdemoğlu A, Kutlu H. Türkiye'de yeni kullanıma giren fusidik asitin stafilokok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-9 Ekim 1998, Antalya, Kongre Özet Kitabı, 12-159.
- Lampiris HV, Maddix DS. Clinical use of antimicrobial agents. In: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 7th ed. Connecticut: Appleton and Lange, Stamford, 1998: 813-26.
- Larkin JA, Ubillos SS, Sinnott JT, Houston SH. Chemoprophylaxis following occupational exposure to HIV: A simple approach. *Infect Urol* 1997; 10 (1):9-11.
- Linden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* 2002;62:425-441.
- Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *J Antimicrob Chemother* 2000 ;46:347-350 .
- Livornese L, Benz RL, Ingerman MJ, Santoro J. Antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9(3):591-614.
- Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 1995;79:761-87.
- MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997;24:457-467.
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
- Mandell LA. Fusidic Acid. Mandell, Bennett, Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, s.306.
- Marchese A, Debbia EA, Bryskier A, Schito GC. Antimicrobial activity of faropenem, a new oral penem, against lower respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:282-287
- Marchese A, Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 4:66-74.
- Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins. *Mayo Clin Proc* 1999;74:187-95.
- McKinnon PS, Freeman C, Sogakoff W. b-lactam and b-lactamase inhibitor combinations. In:Yu VL, Merigan TC,Jr, Barriere SL(eds). *Antimicrobial therapy and vaccines*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1999: 676-690.
- Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms- Changes with time and geographic area:A reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1):46-62.
- Moellering RC Jr. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:223-235.
- Moellering RC., Sentochnik DE. Cephalosporin. In: Gorbach SL, Barlet GB, Blacklow NR (eds). *Infectious Disease*. 2nd edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:185-197.
- Molavi A, Wood CA. Metronidazole. Yu VL, Merigan TC, Barriere SL (eds): *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Williams&Wilkins Company, Baltimore, 1999, s. 820-30.
- Mülazimoğlu L, Periti P. Macrolides. In:Yu VL, Merigan TC,Jr, Barriere SL(eds). *Antimicrobial therapy and vaccines*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999: 795-820.
- Nicolau DP, Quintiliani R. Aminoglycosides. Yu VL, Merigan TC, Barriere SL (eds): *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Williams&Wilkins Company, Baltimore, 1999, s. 621-38.
- Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Lett* 1992;72:195-8.

