ANKEM Derg 15 (No. 3): 293-297 (2001)

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDEKİ BAŞARISIZLIKLARDA KONAĞA VE ANTİBİYOTİĞE AİT FAKTÖRLER

Ata Nevzat YALÇIN

Antibiyotik tedavisinde başarıdan şu oluşumlar gerçekleştiğinde bahsetmek olasıdır;
1. İnfeksiyona neden olan mikroorganizmanın ortadan kaldırılması,
2. Semptomların yok edilmesi, komplikasyonların önlenmesi,
3. Nükslerin engellenmesi,
4. Antibiyotiğe bağlı yan etkilerin olmaması ya da minimale indirilmesi,
5. Maliyetin düşük tutulması.

Antibiyotik tedavisinin sonuçlarını başarı yönünden ayrıca;
1. Bakteriyolojik,
2. Klinik,
3. Sosyal,
4. Ekonomik açıdan da değerlendirmek olasıdır.

Antibiyotik tedavisinin başarısında infeksiyon etkeni olan mikroorganizma,konak ve antibiyotiğe ait birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Başarısızlıkta da aynı unsurlara ilişkin faktörler rol oynamaktadır.

Antibiyotik tedavisindeki başarısızlıklarda konağa ait faktörler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotik tedavisindeki başarısızlıklarda konağa ait faktörler.

- Yaş
- Genetik ve metabolik bozukluklar
- Önceden antibiyotik kullanımı sonucu görülen yan etkiler
- Gebelik ve laktasyon
- Böbrek ve karaciğer fonksiyonları
- İnfeksiyonun yeri

Yaş:

Hasta yaşı antibiyotik tedavisinde başarılı olunup olunmamasında en önde gelen faktörlerden biridir. Özellikle gastrik asiditenin yaşla değişmesi ve yaşlı bireylerde gastrik aklorhidri sıklığının artışı ilaç emilimini etkilemektedir. Penisilin G gastrik asiditeden en çok etkilenen antibiyotiklerden biri olup, asid miktarı arttıkça azalan emilim, gençlerde ve aklorhidrik yaşlılarda artmaktadır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerde de benzer durumlar gözlenebilmektedir.Gastrik asiditenin ilaç emilimini olumsuz etkilemediği durumlar da vardır, örneğin ketokonazolün emilimi düşük pH düzeylerinde daha da artmaktadır.

Böbrek fonksiyonları da yaşla değişmektedir. Yeni doğanların böbrek fonksiyonlarının erişkin düzeylerine ulaşması ikinci ve onikinci aylar arasında gerçekleşmekte, bu nedenle bazı antibiyotiklerin (penisilin G, aminoglikozidler) dozlarında değişiklikler gerekmektedir.

Yaşlılarda kan-üre azotu, serum kreatinin konsantrasyonları normal olmasına karşın, kreatinin-klirensi önemli ölçüde azalmaktadır.Yaşlılarda penisilinler, sefalosporinler miyoklonus, epileptiform atak ve koma gibi ciddi nörotoksik reaksiyonlar geliştirebileceğinden dikkatle verilmelidir.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Saltak, Denizli.

Karaciğer fonksiyonları da antibiyotik tedavisinin başarısız olmasında önemli yere sahiptir. Bu fonksiyonlar yeni doğanlarda erişkin standartlarının altındadır.Yüksek doz kloramfenikol yeni doğanlarda gray-baby, kardivasküler şok yaratabileceğinden kaçınılması gereken ilaçlardandır. Sülfonamidler de yenidoğan grubunda kern-ikterus riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Tetrasiklinlerin gebelikte verilmesi dişlerde oluşturduğu kalıcı harabiyet nedeniyle engellenmelidir. Kinolonlar da kartilaj harabiyeti ve artropati riskinden dolayı puberte öncesi dönemde kullanılmamalıdır.

Bazı antibiyotiklerin yan etki sıklığı yaşla birlikte artma göstermektedir; örneğin 20 yaş altında izoniazid herhangi bir toksik etki göstermemesine karşın 50 yaş üzerinde hepatotoksisite riski önemli ölçüde artmaktadır. Aşırı-duyarlılık riski de yaşla birlikte artmaktadır. İşte bu yan etkiler düşünülmediğinde antibiyotik tedavisinin başarısız hale gelmesi olasılığı artmaktadır.

Genetik ve metabolik bozukluklar:

Genetik ve metabolik bozuklukların varlığı da antibiyotik tedavisinin başarı ya da başarısızlığında etkili faktörlerdendir. Sülfonamidler, nitrofurantoin, furazolidon ve kloramfenikol, glükoz-6-fosfat eksikliği olanlarda hemolizi önemli ölçüde provake etmektedir ve antibiyotik tedavisinin başarısız kalmasında önemli rol oynamaktadır. Diabetes mellituslu bireylerde sülfonamidler, kloramfenikol gibi antibiyotikler, tolbutamid, klorpropamid içeren hipoglisemik ajanların etkilerini artırdığından dikkatle kullanılmalıdırlar. Diabetik bireylerde intramuskuler yolla uygulanan antibiyotiklerin emilimi bozulduğundan intravenöz yolla tedavi gerekmektedir.

Önceden antibiyotik kullanımı sonucu görülen yan etkiler:

Önceden antibiyotik kullanan ve yan etki gözlenen hastalarda yeni bir antibiyotik kullanılması gerektiğinde bu durum kesinlikle göz önünde bulundurulmalıdır, aksi takdirde antibiyotik tedavisinde başarısız kalınması olasılığı artmaktadır.

Gebelik ve laktasyon:

Tüm antibiyotikler plasentaya değişik düzeylerde geçebildiğinden gebelikte antibiyotik kullanırken azami ölçüde dikkatli olunmalıdır. Penisilinler, sefalosporinler ve eritromisin gebelikte güvenle kullanılabilen antibiyotiklerdir. Ancak tetrasiklinler, kinolonlar, aminoglikozidler, rifampin, trimetoprim başta olmak üzere birçok antibiyotiğin fetus üzerine olumsuz etkilerinden dolayı kullanıldıklarında tedavide başarısız olunması kaçınılmazdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları:

Hastanın antibiyotiği metabolize etmesi ve atması önemli birer faktördür ve özellikle yüksek serum ve doku düzeylerinin oluştuğu durumlarda tedavi başarısızlığında önemli rol oynamaktadırlar. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birçok antibiyotik kullanılmamalı, ya da çok gerekli olanların dozları azaltılarak verilmelidirler. Uzun etkili sülfonamidler, PAS, tetrasiklinler (doksisiklin, minosiklin hariç) böbrek yetmezliğinde kontrendikedir, diğer antibiyotikler ise mutlaka doz azaltılarak kullanılmalıdır. Eritromisin, azitromisin, diritromisin, kloramfenikol, linkomisin ve klindamisin karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnfeksiyonun yeri:

Antibiyotik tedavisinin başarısını ya da başarısızlığını etkileyen en önemli faktörlerden biri de infeksiyonun yeridir. Antibiyotik tedavisinin etkin olabilmesi için ilaçların yeterli konsantrasyonlarının (en az etken mikroorganizmanın MIC düzeyleri üzerinde) infeksiyon yerine ulaşması gerekmektedir.

Serum proteinlerine bağlanma da antibiyotiğin kandaki aktivitesi ve doku düzeylerini etkilemektedir. Antibiyotiklerin interstisiel sıvı ve lenf dokularına yayılması da proteinlere bağlanmayla ilişkilidir. Antibiyotiklerin yağda çözünürlükleri de özellikle beyin-omurilik sıvısına ulaşmaları açısından önemlidir. Kloramfenikol, trimetoprim, izoniazid, rifampin bu özelliklerinden ötürü kolaylıkla BOS'a geçip etkili olabilmektedir.Bakteriyel menenjit tedavisinde BOS'a geçebilen (kloramfenikol, penisilin G, üçüncü kuşak sefalosporinler, vb) antibiyotiklerin tercih edilmesi infeksiyonun yerinin tedavinin belirlenmesinde ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum gözönünde bulundurulmadığında hastanın kaybedilmesi kaçınılmazdır.

Bakteriyel endokarditlerde vejetasyonlara, ayrıca kemikler ya da canlılığını kaybetmiş dokulara antibiyotiklerin ulaşması güçtür, bu nedenle yüksek dozda ve uzun süre etkili olabilen parenteral antibiyotiklerin kullanılması gerekmektedir. Abse tedavisinde uygun antibiyotikle birlikte cerrahi drenajın yapılmaması başarısızlıkta rol oynamaktadır. İnfeksiyon yerinde yabancı cisimlerin varlığı da tedaviyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Beta-laktam antibiyotikler hızlı bakteri lizizi ile birlikte yoğun endotoksin ya da hücre duvarı komponentlerinin salınımına neden olmalarından dolayı lokal ya da sistemik zararlı etkilerde bulunmaktadırlar. Antibiyotik tedavisi sırasında ortaya çıkan başarısızlıklarda bu faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Antibiyotik tedavisindeki başarısızlıklarda antibiyotiğe bağlı faktörler de önemli rol oynamaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Antibiyotik tedavisinde başarısızlıklarda antibiyotiğe bağlı faktörler.

- Uygulama yolu
- Uygulama dozu ve aralığı
- Antibiyotiğin farmakokinetiği, farmakodinamiği ve farmakoekonomisi
- Diğer ilaçlarla etkileşim
- Yan etkiler
- Tedavi sırasında direnç gelişimi

Uygulama yolu:

Antibiyotik tedavisinde en üst düzeyde yarar sağlanabilmesi için hekimin infeksiyon hastalığında hangi yolla antibiyotiğin verileceğini en kısa sürede belirlemesi gerekir. Birçok durumda oral ya da parenteral yollar arasında bir seçim yapılmaktadır. Hafif, orta şiddette ve hastane dışında gelişen infeksiyonlarda genellikle oral tedavi yeterli olabilmektedir. Ancak ilaçların gastrik asiditeden etkilenebileceğini unutmamak gerekir. Antibiyotikle birlikte alınacak diğer ilaç ve gıdaların da emilimi olumsuz bir biçimde etkileyebileceği mutlaka düşünülmelidir.

Parenteral yolla tedavi yüksek serum düzeyi gereken infeksiyonların tedavisi için gereklidir. Yaşamı tehdit eden menenjit, sepsis, endokardit gibi rahatsızlıklarda mutlaka intravenöz yolla antibiyotik verilmelidir. Kan-beyin bariyerini mutlaka geçmesi gereken antibiyotikler (aminoglikozidler, basitrasin vb) intratekal ya da intraventriküler yolla uygulanmalıdır. Antibiyotiklerin plevral, peritoneal, perikardiyal ve sinovial sıvıda yeterli konsantrasyona ulaşmaları için parenteral yolla verilmeleri gereklidir.

Uygulama dozu ve aralığı:

Herhangi bir infeksiyon hastalığının tedavisinde verilecek antibiyotiklerin dozu da oldukça önemlidir. Yeterli düzeyde olmayan dozajlar başarısızlığın en önemli sebeplerindendir. Uygun olmayan doz aralıkları da infeksiyon hastalığının tedavi edilememesinde önem-

li faktörlerden birini oluşturmaktadır. Toksik etki potansiyeli yüksek olan antibiyotiklerin tedavi edici ve toksik düzeyleri birbirine yakın olduğundan çok iyi takip edilmeleri gerekmektedir.

Antibiyotiğin farmakokinetiği, farmakodinamiği ve farmakoekonomisi:

Antibiyotik farmakokinetiğine ilişkin faktörler; emilim, doku ve serum düzeyleri, yarı ömürleri, biyoyararlılık, dağılım, proteinlere bağlanma kapasitesi, metabolizma ve atılımdır. Değişik nedenlerle bu faktörlerin işlevinin yetersiz kalması durumunda antibiyotik tedavisinde başarısızlıktan bahsetmek olasıdır.

Farmakodinami ise infeksiyon yerinde ilaç konsantrasyonu ile istenilen antibakteriyel etkinlik arasındaki bağlantı ile ilgilidir. MIC (minimal inhibitör konsantrasyon) ve MBC (minimal bakterisidal konsantrasyon) antibiyotiğin dokuda bulunması gereken konsantrasyonu hakkında oldukça önemli bilgiler veren iki ölçüttür. MIC ve MBC pH, oksijen konsantrasyonu, katyon konsantrasyonlarından kolayca etkilenebildiğinden, bu tür etkileşimler antibiyotik tedavisinde başarısızlıklara katkıda bulunmaktadır. Farmakodinamik faktörlere dayanarak oluşturulan değişik tedavi uygulamaları da (örn. günde tek doz antibiyotik kullanımı gibi) uygun hastalarda ve infeksiyonlarda geleneksel yöntemlere göre daha etkili ve maliyeti düşük bir tedavi sunarken, uygun olmayan koşullarda hastanın tedavi edilememesi gibi olumsuz sonuçlarla karşılaşmak olasıdır.

Antibiyotik tedavisinde farmakoekonomik faktörlerin de ayrı bir önemi vardır ve bunlar üzerinde pek de durulmamaktadır. İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde bir antibiyotiğin etkinliği, yan etkilerinin azlığı yanında maliyet-etkinliği de mutlaka düşünülmelidir. Maliyet-etkinlik analizinde salt antibiyotik (açık maliyet) fiyatı yanında katkıda bulunan, ki maliyetin önemli bir kısmını oluşturmakta (yaklaşık % 80-85), birçok unsurun da (gizli maliyet) hesaplanması gerekmektedir. Maliyet-etkinlik analizlerinde eğri altında kalan alan (AUC) önemli bir ölçüt olarak kullanılmaktadır. Tedaviye direnç geliştiğinde antibiyotik tedavisinde maliyet-etkinlikten bahsetmek olası değildir.

Diğer ilaçlarla etkileşim:

Antibiyotik kullanımı sırasında çeşitli nedenlerden ötürü değişik ilaçlar da kullanılabilmektedir. İşte bu ilaçların ve antibiyotiklerin birbirlerini etkileyip etkinliklerini artırmaları ya da azaltmaları yanında yan etkilerini artırma potansiyelleri de vardır. Ortaya çıkan sonuçlar antibiyotik tedavisinin başarısızlığına katkıda bulunmaktadır. Makrolidler, rifampin ve imidazol türevi antibiyotikler diğer ilaçlarla kısa sürede etkileşebildiğinden çok yakından takip edilmelidirler.

Yan etkiler:

Tüm antibiyotiklerin hafiften yaşamı tehdit eden düzeylere ulaşan farklı yan etki potansiyelleri vardır. Antibiyotiklerin yan etkileri önemli ölçüde hastanın genetik geçmişi ve sıklıkla karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmektedir. Doz, tedavi süresi ve eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar yan etki sıklığını ve yoğunluğunu etkilemektedir.

Antibiyotiklerin yan etkilerini şu başlıklar altında incelemek olasıdır; hipersensitivite-allerjik reaksiyonlar, hematopoetik reaksiyonlar, gastrointestinal reaksiyonlar, hepatik reaksiyonlar, pulmoner reaksiyonlar, kardiovasküler reaksiyonlar, metabolik reaksiyonlar, renal reaksiyonlar, nörolojik reaksiyonlar, oftalmik ve ototoksik reaksiyonlar. Birçok antibiyotiğin belli bir grup ya da birkaç grupta incelenen farklı yan etkileri tedavinin başarısız olup değiştirilmesi gereğini zaman zaman gündeme getirmektedir. Bu durumda kaybedilen zaman, ekonomik zararlar, oluşan yan etkilerin ortadan kaldırılması ve hatta hastanın kaybı, tedavi başarısızlığında gelişen yan etkilerin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

Tedavi sırasında direnç gelişimi:

Antibiyotik tedavisi sırasında verilen antibiyotiğe karşı direnç gelişmesi de önem taşıyan başarısızlık sebeplerinden biridir. Ortaya çıkan direncin diğer mikroorganizmalara da aktarılması olasılığı yüksektir. Ayrıca tedavi sırasında dirençli bir başka mikroorganizma ile super-infeksiyon gelişmesi de antibiyotik tedavisinde başarısız kalınmasına neden olmaktadır. Böyle bir durumda yeniden tedavinin düzenlenmesi gerekmektedir.Bu süre içerisinde zaman ve maddi kayıplarla birlikte hastanın kaybedilmesi riski de yüksektir.

KAYNAKLAR

1- Estes L: Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents, *Mayo Clin Proc 73:*1114 (1998).

2- Gorbach SL, Neu HC: Side effects of antimicrobial therapy, "SL Gorbach, JG Bartlett, NR Blacklow (eds): *Infectious Diseases,* 2. baskı" kitabında s. 404, W.B. Saunders Comp., Philadelphia (1998).

3- Gross PA: The potential for clinical guidelines to impact appropriate antimicrobial agent use, *Infect Dis Clin North Am 11:*803 (1997).

4- McCue JD: Antibiotic use in the elderly: Issues and nonissues, *Clin Infect Dis 28:*750 (1999).

5- Moellering RC: Principles of anti-infective therapy, "GL Mandell, Douglas RG, Raphael D (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 223, Churchill Livingstone Inc., Philadelphia (2000).

6- Paladino JA: Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy, *Am J Health-Syst Pharm 56 (Suppl 3):* S25 (1999).

7- Polk R: Optimal use of modern antibiotics: Emerging trends, *Clin Infect Dis 29:*264 (1999).

8- Thompson RL, Wright AJ: General principles of antimicrobial therapy, *Mayo Clin Proc 73:*995 (1998).