

Genel Oturum 8 sunularından

ERKEN ETKİLİ ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNİN ÖNEMİ

Yöneten: **Halit ÖZSÜT**

- Antibiyoterapide hedefler
Latife MAMIKOĞLU

ANTİBİYOTERAPİDE HEDEFLER

Latife MAMIKOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

Antiinfektif ilaçların rasyonel kullanımını sağlamak ve direnç gelişimini önlemek amacıyla, antibiyotik kullanım stratejileri geliştirilmelidir. Bir antimikrobiyal ilacın uygun seçimi ve kullanımı, etken mikroorganizmanın özelliklerine, antimikrobiallere duyarlılığına, konak faktörlerine ve ilacın kendisine bağlıdır. Konağın bağışıklık durumu, enfeksiyon bölgesi, emilim ve eliminasyondan sorumlu vücut sistemlerinin çalışır olması, ilaç allerji öyküsü gibi konak özellikleri önemlidir. Etiyolojik ajanın tanımlanmasından önce, başlangıç empirik tedavi öncelikle enfeksiyona neden olabilecek mikroorganizma spektrumu dikkate alınarak yapılır. Empirik tedaviye başlamadan önce kan ve diğer vücut sıvı kültürleri alınmalıdır. Etkenin tanımlanması, daha hedefe yönelik, ucuz ve dar spektrumlu tedaviyi mümkün kılar. Optimal antibiyotik seçimi, doz ve tedavi süreleriyle ilişkili araştırmalar sürdürülmekte, böylece antibiyotik kullanımıyla ilişkili klasik düşünceler değişmektedir. Hekimlerin sürekli eğitimi, tedavi rehberlerinin güncelleştirilmesi, ilaç direncinin izlenmesi de önemli konular arasındadır.

Anahtar sözcükler: antibiyoterapide hedefler, antibiyotik kullanımı

SUMMARY

Targets for the Rational Use of Antimicrobials

In order to promote the rational use of antiinfective drugs and to prevent the development of resistance to them, it is crucial to develop a strategy for their use. Appropriate selection and use of an antimicrobial drug is based on characteristics of the etiologic agent and its susceptibility to antimicrobials, host factors and the drug. Characteristics of the host that are relevant are immune status, the site of infection, function of body systems responsible for absorption and elimination of the drug and history of drug allergies. Before definitive identification of the etiologic agent is made, initial empiric antimicrobial choice depends primarily on the spectrum of organisms likely to cause that infection. Blood and other body fluid cultures should be made before "empiric" therapy is initiated. In any situation, simpler, less costly and more focused treatment may be possible once the organism is identified. New methods to optimize antibiotic selection, dose and duration of therapy are being investigated and much of the classic thinking of how to use antibiotics is changing. Continuing education of prescribers, provision of treatment guidelines, monitoring drug resistance in pathogens are important as well.

Key words: antibiotic targets, antibiotic usage

İnfeksiyon hastalıklarında temel hedef, çeşitli antimikrobiyallerin kullanılmasıyla etken mikroorganizmanın ortadan kaldırılmasıdır. Antibiyotiği yazan hekim, yazdığı ilaçla neyi hedeflediğini bilmeli, olası riskleri değerlendirmelidir. Tedavinin sonuçlarının, başarının değerlendirilebilmesi için, antibiyoterapi hedefleri ve tedavi başarı ölçütlerinin kesin olarak ortaya konması gerekir⁽⁸⁾ (Tablo 1).

Antibiyotik kullanılırken: Etkili olmayı, lokal ve sistemik komplikasyonları, kronikleşmeyi önlemeyi, hastanın yakınmalarının süresini kısaltmayı ve şifayı sağlamayı amaçlıyoruz. Hastalıklar özelinde düşünüldüğünde, streptokoksik tonsillofarenjit geçiren bir hastada asıl tedavi hedefi, belirtilerin geriletmesinden ziyade akut romatizmal ateşin önlenmesidir. Akut enfeksiyöz ishaller, cinsel temasla

bulaşan hastalıklarda olduğu gibi çevredeki diğer kişilere bulaşmanın önlenmesi, hastanın iyileşmesinin yanında hedeflediğimiz önemli konular arasındadır. İlave olarak istenmeyen etkileri, direnç gelişmesini ve maliyeti azaltmayı amaçlıyoruz.

Uygun (optimal) antibiyotik kullanımı nedir?

Doğru antibiyoterapinin doğal olarak ilk hedefi doğru tanıdır. Bu amaçla hastanın öyküsü dikkatle alınmalı, klinik tablosu (organ yetmezliği, şok, enfeksiyon bölgesi, obstrüksiyon nekrotik doku, yabancı cisim, abse varlığı, bağışıklık durumu, nozokomiyal riskler) iyi değerlendirilmelidir. Tanıya yönelik olarak mümkün olabilen tüm mikrobiyolojik ve diğer incelemeler yapılmalı, etken/etkenler tanımlanmaya çalışılmalıdır.

Tablo 1: Antibiyoterapide başarı hedefleri⁽⁸⁾.

GENEL

Sağ kalım

Önemli sistemik ve lokal komplikasyonların önlenmesi (sepsis, menenjit vd.)

Kronikleşmenin önlenmesi

Şifa

Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

ÖZEL

Streptokoksik tonsillofarenjit

1. Akut romatizmal ateş gelişiminin önlenmesi (10 günlük tedavi süresi farinksten GABS'ı eradike etmek için optimum süredir, semptomların başlamasından 9 gün sonra bile antibiyoterapi başlansa akut romatizmal ateş önlenebilir)
2. Süpüratif komplikasyonların (peritonsiller abse vd.) engellenmesi
3. Grup A beta-hemolitik streptokokların yayılımının önlenmesi
4. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut sinüzit

1. Bakteriyel eradikasyon sağlanması
2. Merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının (menenjit, beyin absesi) önlenmesi
3. Kronik sinüzitin önlenmesi
4. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut otitis media

1. Merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının (menenjit vd.) engellenmesi
2. Süpüratif komplikasyonların (mastoidit vd.) önlenmesi
3. Yineleyen atakların ve kronikleşmenin engellenmesi
4. Efüzyonun temizlenmesi
5. İşitme kaybının engellenmesi
6. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut infeksiyöz ishalller

1. Sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması
2. Etkenin yayılmasının ve epidemilerin önlenmesi
3. Sadece ağır olgularda klinik hastalık süresinin kısaltılması

Üriner sistem infeksiyonları

1. Ürosepsisin engellenmesi
2. Akut piyelonefrit gelişiminin engellenmesi
3. Kronik böbrek yetmezliğinin engellenmesi
4. Yineleyen atakların ve kronikleşmenin engellenmesi
5. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Cinsel temasla bulaşan infeksiyonlar

1. Hastanın cinsel partnerine bulaşmanın önlenmesi
2. Sistemik-lokal komplikasyonların engellenmesi
3. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Akut bakteriyel prostatit

1. Bakteriyemi ve sepsisin önlenmesi
2. Prostat absesi gelişiminin engellenmesi
3. Kronik bakteriyel prostat gelişiminin engellenmesi
4. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Kemik-eklem infeksiyonları

1. Süpürasyonun azaltılması
2. Kronikleşmenin engellenmesi
3. Stafilokok sepsisinin önlenmesi
4. Fonksiyon kaybının engellenmesi
5. Semptomların süresinin kısaltılması ve şiddetinin azaltılması

Optimal antibiyotik kullanımını, en fazla tedavi edici ve en az direnç geliştiren, en az kronikleştiren tedavi olarak anlıyoruz. Bu tanımlamanın uygun antibiyotik kullanımını açıklamakta yetersiz kalacağı açıktır. Örnek olarak in-vitro testlerde etkili bulunan bir antibiyotiğin, klinik durum (enfeksiyon bölgesi, abse v.b. varlığı, enfeksiyonun şiddeti v.b.) için de uygun olması gerekir. Pratikte sık kullanılan tedavi rehberleri hem in-vitro hem de in-vivo bilgilere dayanır. Son kararı verirken ise uygun tedavi seçenekleri arasında maliyeti en düşük, uygulama yolu en uygun olan antibiyotik tercih edilecektir. Ülke sağlık yetkililerinin uygulamaları önerilen tedaviye yön verecektir.

Hastanelerde belli antibiyotiklerin kullanımı, uzman bir ekip tarafından yönlendirilmeli ve izlenmelidir. Bu grup kararlarını, bölgesel patojenlere, onların antibiyotik duyarlılığına, güncel klinik literatüre, hastayı izleyen hekim ile görüşmelere, hastanın özelliklerine, maliyete ve uygulama yoluna göre vermelidir^(3,6,7,9).

Optimal antibiyotik kullanımının adımları nelerdir?

- Optimal antibiyotik seçimi
- Optimal antibiyotik dozunun ayarlanması
- Optimal tedavi süresinin belirlenmesi
- Direnç gelişiminin yavaşlatılması / önlenmesi amacıyla kontrollü antibiyotik kullanımı ve izlemidir.

Optimal antibiyotik seçimi nedir?

Yüzeysel olarak bakıldığında optimal antibiyotik seçimi kolay gibi gözükmektedir. Etken tanımlanır, antibiyotik duyarlılığı belirlenir, kontrendikasyon yoksa standart kaynaklarda önerildiği gibi antibiyotik seçilebilir. Ancak antibiyotik kullanarak gelen bir hastada etken izole edilemeyebilir veya saptanan mikroorganizma, tablodan tek sorumlu etken olmayabilir. Bu durumda optimal antibiyotik seçimi karışacaktır. Toplum kaynaklı pnömoni gibi durumlarda tedavi sıklıkla ampirik olmakta, en olası etkenler göz önüne alınarak tedavi planı yapılmaktadır. Tedavi rehberlerinde önerilen antibiyotikler içinden seçim yaparken ise maliyet, istenmeyen etki, klinik tablonun şiddeti dikkate alınacaktır. Tedavi rehberlerini değerlendirirken, kendi ülkemize, bölgemize ait mikrobiyolojik veriler dikkate alınmalıdır. Örnek olarak toplum kaynaklı pnömoni rehberlerinde yeni florokinolanların önerilme nedeni, penisilinle dirençli pnömokok varlığıdır. Hem ülke verilerimiz yabancı literatürden farklı olabilir, hem de in-vitro etkinliği az olsa bile klinik çalışmalarda klasik antibiyotiklerin etkili olabildiği bildirilmektedir. Bu bilgiler dikkate alınmadan antibiyotik kullanıldığında toplumda kinolon direnci yaygınlaşacaktır. Toplumda kinolona dirençli *Pseudomonas aeruginosa* sıklığının artışı bu hipotezi doğrulamaktadır. Sonuç olarak geniş spektrumlu kinolonları, seçilmiş, nisbeten ağır, dirençli pnömokok üreyen olgulara saklamak daha yerinde olacaktır. Optimal antibiyotik seçimi çok yönlü bir karardır ve yeni antibiyotiklerin mümkün olduğu kadar az kullanılması yerinde olacaktır⁽⁹⁾.

Hücre içinde aktif olan antibiyotikler hangileridir?

Hücre içinde yerleşen mikroorganizma enfeksiyonlarının tedavisinde, hücre içine girebilen ve hücre içi mikroçevresindeki koşullardan (düşük pH, litik enzimler v.b.) etkilenmeyen antibiyotiklerin uygulanması gerekir.

Hücre içine girebilen antibiyotikler: Tetrasiklinler, makrolidler, klindamisin, ketolidler, rifamisinler, kinolonlar, kotrimoksazol ve kloramfenikoldür. Hızla çoğalan bakterilere etkili olan beta-laktam grubu, hücre içi savunma sistemleri yoluyla çoğalmasa duran bakterilere etkisiz kalacaktır.

Mikobakteriler, *Legionella*, *Listeria*, *Brucella* türleri, *Salmonella typhi* v.b. bakteriler fagositik hücre içinde yaşamlarını sürdürürler^(7,10).

Ne zaman antibiyotikler kombine kullanılmalıdır ?

Sinerjistik etkinlik gösteren antibiyotiklerin birlikte kullanımı bazı durumlarda tedaviye daha iyi yanıt sağlamaktadır. Bazı endokarditlerde monoterapi etkisiz kalmaktadır. Batın içi, pelvik enfeksiyonlar gibi polimikrobiyal enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi gerekebilmektedir. Febril nötropeni, sepsis gibi durumlarda etken / kaynak belli olmadığı için geniş spektrum sağlanması gerekmektedir. Tüberküloz tedavisinde kombine antibiyotik kullanımı direnç gelişimini azaltmaktadır^(1,5).

Optimal antibiyotik dozu nedir?

Gerek etik nedenler, gerek faz II, faz III çalışmalarında tedavi başarısızlığını azaltmak amacıyla gereğinden yüksek antibiyotik dozları kullanılmaktadır. Ancak etkili doz seçimi, patojen için MİK değeri, konak savunması ve enfeksiyon bölgesi, enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili kompleks bir işlemdir. İlave olarak yeni çalışmalarda antibiyotiğin farmakodinamik profili uygun dozun belirlenmesinde çok önemli gözükmektedir.

Patojenle antimikrobiyalin karşılaşmasında üç farmakodinamik ilişki çok önemlidir^(2,9):

- Zaman-yoğunluk ilişkisinde, eğri altında kalan alan (area under the curve = AUC)'nın MİK'e (Minimum inhibitör konsantrasyon) oranı ($AUC / MİK$)
- Maksimum serum konsantrasyonunun (C_{max}) MİK'e oranı ($C_{max} / MİK$)
- Doz aralığında MİK'in üzerinde serum yoğunluğunun sağlandığı zaman.

Genel olarak enfeksiyonların tedavisinde, enfeksiyon bölgesinde etken olan mikroorganizmanın MİK değerinin üzerinde antibiyotik yoğunluğu sağlanmalı ve belli bir süre devam ettirilmelidir. Antibiyotik sınıfının farmakodinamik profili farklılıklar gösterir. Buna göre konsantrasyona bağlı antibiyotiklerde (Tablo 2) antibiyotik konsantrasyonunun artırılması ile daha hızlı bakteri öldürülmesi sağlanabilmekte; zamana bağlı antibiyotiklerde ise MİK'in üzerinde geçen zaman, bakteri azalması üzerine daha etkili bir fonksiyon olmaktadır. Zamana bağlı etki gösteren ilaçların konsantrasyonunu, MİK'in 4-5 katına ulaştıktan sonra, konsantrasyonun daha çok artması, bakteri ölümünün miktar

ve hızını etkilememektedir. Her mikroorganizma ile ilişkili klinik tablo için minimal etki süresi belirlenmeli, bilinmediği sürece zamana bağlı antibiyotik gruplarında doz ayarlanırken, ortalama olarak doz aralığının $\geq$ % 40-50 süre MİK'in üzerinde serum yoğunluğu devam ettirilmelidir.

Minimal etki süresi : Tam iyileşme için ilaç düzeyinin MİK üzerinde kalması gereken süreyi gösterir.

Konsantrasyona bağlı antibiyotiklerde ise dozların, ilgili patojen için MİK'in oldukça üstünde ve uzun doz aralıklarıyla uygulanmasının, $C_{max}/MİK$, $AUC/MİK$ oranlarını, dolayısıyla etkinliği arttırdığı hayvan çalışmalarında ve in-vitro çalışmalarda aminoglikozitlerde gösterilmiştir. aminoglikozit toksisitesi AUC (toplam emilen ilaç miktarı) ve toplam tedavi süresiyle ilişkilidir⁽⁹⁾.

Tablo 2: Antibiyotiklerin farmakodinamik gruplandırılması⁽²⁾.

Zamana bağlı etki	Konsantrasyona bağlı etki
Beta-laktamlar	Aminoglikozidler
Makrolidler	Florokinolonlar
Klindamisin	Ketolidler
Glikopeptidler	Metronidazol
Oksazolidinonlar	Amfoterisin-B
Glisilsiklinler	

Kalıcı etkiler (persistant etkiler)

Postantibiyotik etki, antimikrobiyal karşılaşmadan sonra bakteri çoğalmasının baskılandığı süreyi ifade eder ve mikroorganizma-antibiyotik ilişkisine göre bu etki değişir. Duyarlı Gram pozitif koklara antimikrobiyallerin çoğu postantibiyotik etki gösterir. Protein sentezini veya nükleik asit sentezini etkileyen antibiyotiklerin çoğunun Gram negatif çomaklara uzun postantibiyotik etki gösterdiği gözlenmiştir. Beta-laktamla karşılaşan (karbapenemler hariç) Gram negatif çomaklarda ise postantibiyotik etki ya kısa süreli olmakta ya da hiç gözlenmemektedir. İn-vitro ve in-vivo postantibiyotik etki çalışmaları her zaman paralel seyretmez. Sıklıkla in-vivo postantibiyotik etki in-vitro etkiden daha uzundur ve lökositlerin varlığı postantibiyotik etkiyi uzatmaktadır.

PALE (Postantibiotic Leukocyte Enhancement): Antibiyotikle karşılaşan bakterilerin, lökositlerle fagositoza ve hücre içi öldürmeye daha duyarlı oldukları gözlenmiştir. Bu durum ayrıca postantibiyotik etki süresini de uzatmaktadır. *Bacteroides fragilis* üzerine postantibiyotik etki gösteren antibiyotikler ise metronidazol, klindamisin, kloramfenikoldür. Kandida suşları üzerine amfoterisin-B'nin ve flusitozinin postantibiyotik etkisi gösterilmiş, imidazollerde postantibiyotik

etki gösterilmemiştir⁽⁴⁾. Gözardı edilmemesi gereken bir durum, aynı doz antibiyotik verilen her hastada aynı konsantrasyon-zaman profilinin elde edilememesidir. Mikroorganizmanın MİK değerleri, kişiler arası farmakokinetik profil de çok değişmektedir.

İnfeksiyon bölgesine ve mikroorganizmanın duyarlılığına göre antibiyotik dozları değişebilmektedir. Duyarlı bakteriye etkili en küçük dozda antibiyotik kullanmak direnç gelişimini nasıl etkileyecektir? Herhangi bir dozun direnci geliştirebileceği ve toplam antibiyotik miktarının direnci belirleyeceği unutulmamalıdır. Mümkünse bu durumdan en küçük dozların, en kısa süre verilmesi direnç açısından yerinde olacaktır. Benzer amaçla, yüksek MİK değerleri olan infeksiyon etkeni söz konusu olduğunda yüksek doz veya kombine antibiyotik kullanılması daha uygun olabilecektir^(3,9).

İnfeksiyon bölgesi, seçilecek antibiyotiği, dozu etkiler mi?

Bakterinin eradike edilmesi ve tedavi başarısı için antibiyotiğin infeksiyon bölgesinde yeterli yoğunluğa ulaşması gerekir. Antibiyotiklerin vücuttaki dağılımını (damar içi, hücre içi ve hücre dışı alanlar) çeşitli faktörler etkilemektedir. Bunlar dokunun iyi veya kötü kanlanması (yanık, ateroskleroz v.b.), nonfenestre kapiller yatağın varlığı, lipitte çözünürlük, proteine bağlanma oranı (yalnızca serbest ilaç antibakteriyel olarak aktiftir ve kapillerlerden geçebilir), aktif transport pompasının varlığı (beyinde, koroid pleksusta, böbrekte, retinada, bilier kanalda) v.b. faktörlerdir. Nonfenestre kapillerlerin bulunduğu dokularda (beyin, göz, prostat) serbest ilaç, endotelial membrandan diffüzyonla geçeceğinden lipitte çözünürlük, doku pH'sı gibi göstergeler bölgedeki ilaç yoğunluğuna etkili olacaktır. Kloramfenikol, rifampin, trimetoprim, İNAH gibi ilaçlar lipitte çözünür olduğundan daha yüksek BOS düzeyi oluştururlar. Lipitte çözünür olmayan aminoglikozitler, yenidoğan dışında merkezi sinir sistemine yeterli ulaşamayacağından intratekal uygulanması gerekir^(7,11).

Abse içinde bakteri yoğunluğu fazla, çoğalma yavaşlamış, antimikrobiyal geçişi yetersiz olduğundan antibiyotiklerin (beta-laktam v.b.) etkisi azalacak ve absenin drenajı yapılmadan yanıt yetersiz olacaktır. Benzer şekilde nekrotik dokunun da ortadan kaldırılması iyileşmeyi hızlandıracaktır.

Optimal tedavi süresi nedir?

İnfeksiyonların çoğunda en uygun tedavi süresi bilinmemektedir. Etik nedenlerle, tedavi başarısızlığını, nüksü azaltmak için tedavi süresiyle ilişkili karşılaştırmalı çalışmalar sıklıkla yapılamamaktadır.

Tablo 3: Kısa süreli antimikrobiyal tedavi ile ilişkili yayınlar⁽⁹⁾.

İnfeksiyon tipi	Yayın tipi	Öneri / Karar
Akut otitis media	Durum bildirimi	Komplikasyonsuz olgularda 5-7 günlük antibiyotik tedavisi
Toplum kaynaklı pnömoni	Prospektif klinik çalışma	2 gün iv tedaviyi takiben 8 gün oral tedavi 10 gün iv tedavi kadar etkilidir
Toplum kaynaklı pnömoni	Derleme	Hastanın durumuna göre peroral antibiyotik tedavisi oral tedaviye çevrilir
Yenidoğan infeksiyonları	Prospektif klinik çalışma	Antibiyotik tedavi süresini kısaltmada CRP takibi yararlıdır

Tablo 4: Optimal antimikrobiyal kullanımında tarihsel ve güncel yaklaşımların karşılaştırılması⁽⁹⁾.

Konu	Tarihsel yaklaşım	Güncel yaklaşım
Antibiyotik seçimi	Klinik deneyime dayalı serbest seçim, ilaç satış elemanlarının çalışmaları	Kurumların belirlediği antibiyotiklerin kullanılması, direnç artışının gözönüne alınması, kısıtlı antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanımını planlayan, tedavi rehberleri hazırlayan grupların varlığı, bilgisayarla takip
Doz	İlaç paketinde bulunan sabit doz	İnfeksiyon bölgesine, konak savunmasına, farmakodinamik göstergelere göre doz
Süre	Sabit, kutuda bulunan sayıyla ilişkili	Klinik yanıtı, bireye göre daha kısaltılmış tedavi süresi

Hekimlerin doğal eğilimi ise gereğinden uzun süreli tedavi uygulanmasıdır.

Bazı infeksiyonlarda tedavi süresi-yanıt çalışma sonuçları alınmıştır (Tablo 3).

Tedavi süresinin tartışmalı olduğu konulardan birisi otitis media'dır. Geleneksel olarak verilen ≥ 10 gün tedavi yerine 5-7 gün sürelerin yeterli olduğu CDC ve Amerikan Pediatri Akademisi tarafından bildirilmektedir. Dirençli pnömokok etken olarak düşünüldüğünde amoksisilin dozunun 80-90 mg/kg/gün'e çıkılması önerilmektedir. Konuyla ilgili meta-analiz çalışmaları, 5 günlük tedavi ile daha uzun tedaviyi benzer etkinlikte bulmuştur, hatta birçok durumda klinik tablo kendi kendini sınırlayabilmektedir⁽⁹⁾.

Optimal antibiyotik kullanımının ve kontrollü antibiyotik kullanımının direncin gelişimini önlemede etkisi olabilir mi?

Antibiyotik kontrol programlarının hedeflerinden biri de direnç gelişiminin azaltılması / önlenmesidir. Konuyla ilgili yapılan çalışmaları değerlendirirken, infeksiyon kontrol önlemleri gibi, değerlendirmeyi etkileyecek diğer faktörler gözardı edilememelidir. Biyologlar, bir bakteri topluluğuna bir direnç geninin girmesinden sonra, antibiyotik kullanımını çok azaltmanın direncin fenotipik ekspresyonunu etkileyebileceğini; antibiyotik yeniden kullanıldığında direncin hızla yayılacağını belirtmektedirler^(9,13).

Antibiyotik, doz ve sürelerinin optimal olmasıyla tedavide başarılı olunurken, direnç gelişiminin azaltılabileceği bildirilmektedir (Tablo 4).

İlaç toksisitesi, istenmeyen etkiler azaltılabilir mi?

Antibiyotik kullanırken etkili olmanın yanında istenmeyen etkileri de en aza indirmeyi amaçlamalıyız. Bu nedenle hastanın yaşı, gebelik durumu, allerjileri, kullandığı diğer ilaçlar, organ fonksiyonları (böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları v.b.) genetik anormallikler dikkate alınmalıdır. Yenidoğan ve yaşlıda böbrek fonksiyonlarının yetersiz olduğu; gebede, siroz, kalp yetmezliği varlığında dağılım hacminin artacağı ve serum düzeylerinin düşeceği unutulmamalıdır.

Antibiyotiklerin çoğu (beta-laktamların çoğu, aminoglikozitler, kinolonlar, vankomisin v.b.) öncelikle böbrek yoluyla atılacağından, toksik serum düzeylere ulaşılmaması için doz ve doz aralıklarının böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanması gerekir.

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastada eritromisin, klindamisin, rifampin, çeşitli antitüberküloz ilaçlar, metronidazol, itrakonazol v.b. antibiyotiklerin dikkatle kullanılması gerekir. Ampisilin, nafsilin gibi safrada atılımı normalde yüksek olan ilaçların karaciğer hastalığı ve safra yolu tıkanıklığı olan hastalarda bu yolla atılımı belirgin azalmaktadır^(6,7,10,12).

KAYNAKLAR

1. Akalın H: Antibiyotiklerin kombine kullanımı, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): Antibiyotikler" kitabında s.111-8, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
2. Arman D: Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): Antibiyotikler" kitabında s.75-90, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
3. Couper MR: Strategies for the rational use of antimicrobials, Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 1):154.
4. Craig WA: Pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters : Rationale for antibacterial dosing of mice and men, Clin Infect Dis 1998;26:1-12.
5. Finch RG: General principles of antimicrobial chemotherapy, "Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds): Antibiotic and Chemotherapy, 8. ed" kitabında s.107-11, Churchill Livingstone, Edinburg (2003).
6. Gleckman RA, Norayanam S: Principles of antibiotic therapy, "Schlossberg D (ed): Current Therapy of Infections Diseases, 2. ed" kitabında s.723, Mosby Co. Baltimore (2001).
7. Hessen MT, Kaye D: Principles of selection and use of antibacterial agents, Infect Dis Clin North Am 2000;14:265-80.
8. Özsüt H: Antibiyotik tedavisinde başarısızlık nedir? ANKEM Derg 2001;15(3):661-4.
9. Polk R: Optimal use of modern antibiotics: Emerging trends, Clin Infect Dis 1999; 29: 264-74.
10. Tekeli E, Çevik MA: Antibiyotik kullanımının genel prensipleri, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): Antibiyotikler" kitabında s.91-110, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
11. Trexler HM, Kaya D: Principles of selection and use of antibacterial agents, Infect Dis Clin North Am 1995;9:531.
12. Ulusoy S: Akılcı antibiyotik kullanımı, Antibiyotik Gündemi 1999;1:2.
13. Wood MJ, Moellering RC: Microbial resistance: Bacteria and more, Clin Infect Dis 2003;36(Suppl 1):2-3.