

Antibiyotik Kullanımının Temel İlkeleri

Mehmet Bakır

Giriş

Antibiyotikler modern tıbbın önemli tedavi araçlarından birini oluştururken, sürekli yeni ilaçların kullanım alanına girmesi de uygun ilacın seçilmesini giderek zorlaştırmaktadır. Bu nedenle uygun olmayan kullanımlar ortaya çıkmaktadır. Buna örnek olarak, infeksiyon yokken antibiyotik kullanımı, viral infeksiyonlarda antibiyotik kullanımı, yanlış antibiyotik seçimi, düşük ya da yüksek doz kullanım, kısa ya da uzun süreli kullanım verilebilir (1-3).

Diğer yandan antibiyotikler, ülkemizde en sık yazılan ilaçlar arasındadır. Hastaneye kabul edilen hastaların yaklaşık %25-35'ine antibiyotik kullanılmaya karşın, olguların %40-50'sinde yanlış kullanılmaktadır (4,5). Antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımı mikroorganizmalarda direnç, ekonomik yük, toksisite ve ekolojik değişiklikler gibi istenmeyen sonuçlar doğurmaktadır (1,4,5).

Antibiyotik seçiminde hastanın özellikleri, infeksiyon alanı, etyolojik ajanın özellikleri ve ilacın farmakolojik özellikleri gibi birçok faktörün göz önünde bulundurulması gerekmektedir (1,6,7). Amaç infeksiyon etkenini ortadan kaldırarak ya da azaltarak tedavi etmek ya da infeksiyon gelişmesini önlemektir. Bunun için ilaç infeksiyon alanına erişebilmeli ve o alanda aktif olmalıdır. İlacın farklı pH değerlerindeki etkinliği, emilimi, dağılımı, atılımı, uygulama yolu ve dozunun bilinmesi gerekmektedir (6).

Antibiyotik kullanımına bağlı sorunları en az düzeye indirmek için bazı soruların cevaplandırılması gereklidir. Önce, hastaya antibiyotik tedavisi gerekli midir?, sorusunun cevabı aranmalıdır. Eğer tedavi gerekli ise muhtemel etkenlerin neler olduğu ve bu etkenlere karşı hangi antibiyotik ya da antibiyotiklerin en iyi seçenek oluşturduğu tespit edilmelidir (8-12). Bütün bu faktörler göz önüne alındığında, antibiyotik seçimini etkileyen faktörleri üç başlık altında toplamak mümkündür: kullanım amacı, konağa ait faktörler, antibiyotiğe ait faktörler.

Kullanım Amacına Yönelik Antibiyotik Seçimi

Antibiyotikler üç temel amaçtan biri için kullanılmaktadır: [1] kanıtlanmış infeksiyon varlığında antibiyotik kullanımı; [2] ampirik olarak antibiyotik kullanımı; [3] profilaksi amacına yönelik olarak antibiyotik kullanımı (8).

Kanıtlanmış İnfeksiyon Varlığında Antibiyotik Kullanımı

Bu amaca yönelik antibiyotik kullanımı için, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile kanıtlanmış bir bakteriyel infeksiyonun varlığı gerekmektedir. Bunun için örnek alınarak mikrobiyolojik inceleme yapılmalıdır. İlk yapılacak şey, alınan örnekten Gram boyaması yapmaktır. Bu tetkik basit ucuz ve kısa sürede sonuç vermektedir. BOS, idrar, pe-

Tablo 1. Ampirik Antibiyotik Tedavisi İçin Cevaplandırılması Gereken Sorular

- Hastada bir infeksiyon var mı?
- En fazla olasılıklı etken olan mikroorganizmalar nelerdir?
- Muhtemel etkenin antibiyotik duyarlılık durumu nedir?
- Seçilecek antibiyotiklerin farmakolojik etkileri nedir?
- Hastanın özellikleri nedir?

riton sıvısı, plevra sıvısı, eklem sıvısı gibi steril olması gereken alanlardan alınan örneklerin incelenmesi ile elde edilen sonuçlar doğru antibiyotik seçimine katkıda bulunurlar. Tedavi başlanmadan önce kültür alınmalıdır. Eğer gerekiyorsa örneklerden antijen ve antikor aramak için ELISA ve lateks aglutinasyonu gibi testler de yapılmalıdır. Ayrıca, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) da etkenin tanımlanmasına yardımcı olan diğer önemli laboratuvar yöntemidir (4,8,12).

Eğer kültür sonucu çıkmadan önce tedavi başlamak gerekiyorsa muhtemel etken ve bu etkene etkili olabilecek bir antibiyotik seçilmelidir. Kültür antibiyogram sonucuna göre de gerekiyorsa değiştirilmelidir (10-13). Etkili bir tedavi için mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi gereklidir. Bunun için kültürde üretilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi gereklidir. Duyarlılık testleri için disk difüzyon, agar dilüsyon, tüp dilüsyon, mikrodilüsyon testleri ve Etest gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar içinde en yaygın kullanılanı ise disk difüzyon yöntemidir. Duyarlılık testi yapılacak etken saf kültür olarak kullanılmalıdır. Bazı durumlarda minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) ve minimal bakterisid konsantrasyon (MBC) testleri yapılmalıdır: örneğin, infektif endokardit, menenjit, osteomyelit (14).

Ampirik Antibiyotik Kullanımı

Bazı durumlarda infeksiyonların kanıtlanması mümkün olmamaktadır. Bu hastaların bir kısmında ise hemen antibiyotik tedavi gerekli olabilir. Ampirik tedavinin başarılı olabilmesi için indikasyonunun doğru olması gereklidir. Antibiyotiklerin hatalı kullanımlarının önemli bir kısmı bu grup içinde yer almaktadır. Çünkü her ateş ve lökositoz infeksiyon olarak değerlendirilmektedir. Ampirik tedavinin doğru olması için bazı soruların cevaplandırılması gereklidir (Tablo 1) (4,8,11,12).

Ampirik tedaviye başlanmadan önce infeksiyonun kaynaklandığı odaklardan örnekler alınarak incelenmelidir. Gram boyaması etken hakkında çok kısa bir sürede bilgi verebileceği için hemen yapılmalıdır. Kültür alındıktan sonra tedavi başlanmalı ve gerekiyorsa kültür sonucuna göre tedavi değiştirilmelidir. Tedavi yapılması düşünülen muhtemel

Tablo 2. Ampirik Tedaviye Yön Verebilecek Faktörler

- Hastane infeksiyonu sürveyansı
- Servisin mikrobiyolojik özellikleri
- Hastane infeksiyon etkenlerinin duyarlılık paternleri
- Daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü
- İmmünoşüpresyon
- Altta yatan hastalık
- Uzun süreli vasküler kateterin varlığı

Tablo 3. Profilaksi İçin Düşünülen Antibiyotik

- Korunulması düşünülen mikroorganizmaya etkili olmalı
- Ucuz olmalı
- Yan etkileri az olmalı
- Korunmayı sağlayacak doz ve şekillerde olmalı

etkenlerin antibiyotik duyarlılık durumları devamlı izlenmeli ve buna göre ampirik tedavi verilmelidir. Tablo 2’de tedaviye yön verebilecek bazı önemli faktörler gözlenmektedir (4,12,13,15-17).

Kullanılacak antibiyotiğin belirlemesi amacı ile mikroorganizmanın tespitine yönelik girişimlerde bulunmak gereklidir. Gram boyaması, kültür, serolojik incelemeler, PCR gibi laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (6,8,11).

Kullanılacak antibiyotiğin seçilmesinde olası etken ya da etkenlerin ve bu etken ya da etkenlerin duyarlılık paternlerinin bilinmesi önemlidir. İlaç uygun doz, uygun süre uygulanmalıdır. Antibiyotiğin infeksiyon bölgesine geçip geçmediği bilinmelidir (6,8,12).

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Gelişme olasılığı fazla olan bir infeksiyonu engellemek için, kişi etkenle karşılaşmadan önce, ya da karşılaştıktan kısa bir süre sonra antibiyotik tedavisi verilmesine “antibiyotik profilaksisi” denilmektedir. Cerrahi ve cerrahi dışı olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

Cerrahi dışı profilaksi: İnfektif endokardit, menenjit, akut romatizmal ateş, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları, cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar, tüberküloz gibi spesifik infeksiyonlardan korunmak için antibiyotikler kullanılmaktadır (18-22).

Cerrahi profilaksi: Burada genellikle endojen kaynaklı

Tablo 4. Antibiyotiklerin Seçilmesini Etkileyen Konak Faktörleri

- Yaş
- Genetik ve metabolik bozukluklar
- Böbrek fonksiyonu
- Karaciğer fonksiyonu
- Gebelik
- İnfeksiyonun yeri
- Hümorale ve hücresele immünite, nötropeni

Tablo 5. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği Olan Hastalarda Hemoliz Yapan İlaçlar

- Sülfonamidler
- Nitrofurantoin
- Furazolidin
- Kloramfenikol

ve birden fazla olabilen etkenlere karşı bir korunma söz konusudur. Uygun olmayan antibiyotik kullanımlarının en sık olduğu alanlardan biridir. Genellikle uygun olmayan antibiyotikler seçilmekte, kısa ya da uzun süreli antibiyotik kullanılmakta, ya da profilaksiye çok erken başlanmaktadır. Doğru seçim için, seçilen antibiyotik muhtemel etkene etkili olmalı ve profilaksi, insizyon yerinde yeterli konsantrasyon sağlamak için cerrahi müdahaleden hemen önce başlanmalıdır. Profilaktik antibiyotik ya tek doz, ya da kısa süreli olarak verilmelidir. Tablo 3’te profilakside kullanılacak ilaç için aranan özellikler görülmektedir (18-20,22).

Antibiyotik Seçimini Etkileyen Konağa Ait Faktörler

Hastanın fizyolojik durumu, infeksiyonun yeri antibiyotik seçimini, kullanım yolu ve süresini etkiler. Daha önce kullanılan antibiyotiklere allerjinin var olması seçilecek antibiyotiği etkileyebilir. Antibiyotiklerin seçilmesinde bilinmesi gereken bazı önemli konak ile ilgili faktörler Tablo 4’te görülmektedir (9-12).

Yaş: Antibiyotik seçilmesinde yaş önemli bir faktördür. Bebeklerde mide pH’si yüksektir ve üç yaşına kadar yüksek kalır. β -laktam antibiyotikler alkali pH’de daha iyi emilir. Bu nedenle bebeklerde ve aklorhidri hastalarda yüksek kan düzeyleri oluşur. Ketokonazol ise düşük pH’de daha iyi emilir. Yenidoğanlarda glomerüler filtrasyon hızı düşük olduğu için böbrekler yolu ile atılan ilaçların dozu daha düşük olmalıdır (örneğin, β -laktam antibiyotikler, sülfonamidler ve aminoglikozidler) (10-12). Aynı şekilde yaşlılarda da kreatinin klirensi düştüğü için böbrek yolu ile atılan ilaçların doz ayarlanması gerekebilir. Aminoglikozidlerin, β -laktamların, kinolonların, tetrasiklinlerin, sülfonamidlerin atılmaları azalır. Bu nedenle bu antibiyotiklerin doz aralıklarının uzatılması gerekir. Aynı şekilde yenidoğanlarda karaciğer fonksiyonları erişkinlere göre gelişmemiştir. Örneğin, glukuronil-transferaz enziminin yeteri kadar aktif olmaması nedeni ile kloramfenikol verilirse yeteri kadar inaktive edilemez ve birikerek gri bebek sendromu denilen bir tablo oluşturur. Yenidoğanlarda sülfonamidler kullanılırsa albümine bağlanır ve bilirubin bağlanmasını önler, bilirubin birikir ve kernikterus denen bir tabloya neden olur (10,11). Deneysel çalışmalarda kinolonlar kırıkda hasarı yapar ve bu nedenle 18 yaşından önce kullanılmaz. Tetrasiklinler diş ve kemik dokusunda birikir ve renk değişikliğine neden olur (12).

Genetik ve metabolik bozukluklar: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde kimi ilaçlar hemoliz yapar (Tablo 5). Diyabet varlığında intramüsküler olarak verilen bazı ilaçların emilimi bozulabilir. Diabetes mellitus’lu hastalarda, kloramfenikol karaciğer mikrozomal enzim inhibisyonu ile antidiyabetiklerin etkisini artırarak, sülfonamidler ise sülfonilüre grubu antidiyabetiklere benzemeleri nedeni ile

Tablo 6. Böbrek Fonksiyonları Bozuk Olduğunda Doz Ayarlaması Gereken ya da Kontrindike Olan Antibiyotikler**Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozuk ise doz ayarlaması gerekenler**

- Penisilin G
- Amoksisilin
- Ampisilin
- Metisilin
- Piperasilin
- Sefalotin
- Sefoksitin
- Sefotaksim
- Seftizoksım
- Sefuroksim
- INH
- ETM
- Kotrimoksazol
- Nalidiksik asid
- Kinolonlar

Böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerekenler

- Aminoglikozidler
- Polimiksin B
- Karbenisilin
- Sefazolin
- Vankomisin
- Kolistin
- Tikarsilin

Böbrek yetmezliğinde kontrindike olanlar

- Tetrasiklinler
- Nitrofurantoin
- Uzun etkili sülfonamidler
- Sefaloridin
- PAS

antidiyabetiklerin hipoglisemik etkilerini artırabilirler (11,12).

İzoniazidin konjüasyonu bazı toplumlarda hızlı iken, bazıları daha yavaştır (örneğin, ABD ve Kuzey Avrupa). Polinevitin yavaş konjüasyonu toplumlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (11,12). Hb H ve Hb Zurich bozukluğunda sülfonamidler hemolitik reaksiyona neden olur (12).

Böbrek fonksiyon bozukluğu: Yenidoğanlarda glomerüler filtrasyon hızı düşüktür ve 2-12 aylarda erişkin seviyesine ulaşır. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidlerin dozları azaltılmalıdır. Aynı şekilde yaşlılarda da kreatinin klirensi azalacağı için doz ayarlaması yapılmalıdır (23-27) (Tablo 6).

Böbrek yetmezliğinde bazı ilaçların atımları azalır ve yarılanma ömürleri uzar. Kullanılan antibiyotiğin kendisinin nefrotoksik etkisi olabilir. Nefrotoksik etki antibiyotiğin dozu, süresi, başka bir nefrotoksik ajanla birlikte kullanılması, glomerüler filtrasyon hızının düşmesi gibi faktörler ile etkilenebilir (23-27). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda antibiyotik kullanılırken kreatinin klirensi ve idrar miktarı mutlaka takip edilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozuklukları: Özellikle hepatotoksik ilaçların kullanımında önemlidir. Bazı ilaçlar karaciğer fonksiyon bozukluklarında dikkatli kullanılmalıdır (Tablo 7). İzoniazid toksisitesi 20 yaş altında nadiren görülürken,

Tablo 7. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Dikkatli Kullanılması Gereken Antibiyotikler

- Eritromisin
- Klindamisin
- Nitrofurantoin
- Kloramfenikol
- Tetrasiklin
- Pirazinamid
- Linkomisin
- Rifampisin

Rifampisin hepatik metabolizmayı artırır ve aşağıdaki ilaçların etkisini azaltır.

- Oral antikoagülanlar
- Oral kontraseptifler
- Barbitüratlar

30 yaşından sonra insidansı giderek artmaktadır. Diğer yandan rifampisin hepatik metabolizmayı artırır, bu nedenle de oral antikoagülanlar, kontraseptifler ve barbitüratların etkisini azaltır (23,28,29).

Gebelik: Birçok ilaç plasentayı geçer ve çocuğa zararlı olabilir. Bu nedenle bazı ilaçlar gebelikte kullanılmamalı, bazıları ise gerekli oldukları zaman kullanılmalıdır. Gebelikte kullanılan ilaçların teratojenik etkilerinden sakınmak için ilaç/fetal risk sınıflandırmasından yararlanılmaktadır (30-34).

Sınıf A: Kontrollü insan çalışmalarında fetal bir risk olmadığı ilaçlardır. *Sınıf*

B: İnsan ve hayvan çalışmalarında önemli bir risk taşıdığı gösterilemeyen, hayvan çalışmalarında fetusa bir risk oluşturduğu kanıtlanmamış ve insan deneyleri yapılmamış olan, hayvan çalışmalarında fetal yan etkileri olmasına rağmen iyi kontrollü insan çalışmalarında söz konusu etkilerin gösterilmediği ilaçlardır. *Sınıf C:* İnsan ve hayvan çalışmaları olmayan, hayvan çalışmalarında fetal yan etkilerin görüldüğü, ancak insan çalışmaları olmayan ilaçlardır. *Sınıf D:* İnsan fetusunda risk bulgusu pozitif olan ancak anne hayatını tehdit eden bazı durumlarda bu bulgunun göz ardı edilebileceği ilaçlardır. *Sınıf X:* İnsan fetusunda risk bulgusu pozitif olan, bununla beraber anne hayatını tehdit eden bazı durumlarda bu bulgunun göz ardı edilemeyeceği ilaçlardır.

Gebelikte kullanılacak ilaçlar için kolaylık sağlamak amacı ile antibiyotikler üç grupta toplanabilir (Tablo 8) (30).

Laktasyonda antibiyotik kullanımı: Süt veren annenin aldığı ilaçların çoğu süte geçebilmektedir. Yenidoğanlarda ilaçları detoksifiye etme mekanizmaları yetersiz olabilir. Yenidoğanlarda glukuronik asitle konjüasyon, asetilasyon ve oksidasyon oldukça zayıftır. Laktasyonda kullanılan kloramfenikol ve izoniazidin yenidoğanda yan etkisi görülebilir. Bu nedenle bu ilaçların kullanılmaması önerilmektedir. Sülfonamidler, G-6-PD enzim eksikliği olan bebeklerde hemolitik anemiye neden olabilir, tetrasiklinler kemik ve diş gelişmesi üzerine zararlı etkileri olabilir. Bu nedenle bu ilaçlar laktasyonda dikkatli kullanılmalıdır (30).

İnfeksiyonun yeri: Antibiyotiğin seçilmesi ve dozun belirlenmesinde önemlidir. İnfeksiyon alanındaki antibiyotik düzeyi en az MIC kadar olmalıdır. Serum proteinlerine bağlanma dokulara ve vücut sıvılarına dağılımı etkilemektedir. Diğer yandan lipide çözünen ajanlar membranları kolay-

Tablo 8. Gebelikte Antibiyotik Kullanımında Dikkat Edilecek Noktalar**Gebelikte verilmemesi gereken antibiyotikler**

- Kinolonlar
- Tetrasiklinler
- Gansiklovir
- Griseofulvin

Gerektiğinde kullanılabilirler olanlar

- Penisilinler (tikarsilin hariç)
- Sefalosporin
- Eritromisin
- Klindamisin
- Spiramisin

Gebelikte kullanılmış annede ve bebekte zararlı etki görülmemiş, fakat deneyimlerin yetersiz olduğu ilaçlar

- | | |
|--------------------|-----------------|
| • Aminoglikozidler | • Kloramfenikol |
| • Rifampisin | • Vankomisin |
| • INH | • Kotrimoksazol |
| • Sülfonamid | • Asiklovir |
| • Amfoterisin B | • Klorokin |
| • Anthelmintikler | |

İlaçla geçerler: örneğin, kloramfenikol, rifampisin, kotrimoksazol. Bu ajanlar kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerler. Aminoglikozidler, BOS'a geçmez; bu nedenle eğer menenjitte kullanılacaklarsa parenteral kullanım yanında intratekal veya intraventriküler olarak da verilmelidir. Antibiyotikler infektif endokarditte vejetasyona, osteomyelitte kemik ve devitalize dokuya yeterli konsantrasyonda geçmemektedir. Bu nedenle bu infeksiyonlarda antibiyotikler yüksek dozda ve uzun süre verilmelidirler. Atılım yolu tedaviyi etkilemektedir. Örneğin safrayolu infeksiyonlarında karaciğer ve safra yolu ile atılan antibiyotikler daha etkilidir. Kinolonlar kemik dokusunu ve prostat dokusuna yeteri kadar geçtikleri için daha etkilidirler. İnfeksiyonun olduğu lokal şartlarda antibiyotiklerin etkinliğini etkileyebilir (10-12).

Tablo 9. Antibiyotik Seçimini Etkileyen Antibiyotiğe Bağlı Özellikler

- Antibiyotik etkisi (bakterisid-bakteriyostatik)
- Postantibiyotik etki
- Subinhibitör konsantrasyon
- İnokülüm etkisi
- Antibakteriyel spektrum
- İntraselüler-ekstraselüler etki
- Diğer ilaçlarla etkileşimi
- Antibiyotiklerin laboratuvar testlerine etkisi
- Antibiyotiklerin yan etkileri
- Maliyet
- Kombine antibiyotik kullanımı
- Antibiyotik dozu
- Antibiyotik verilmiş yolu

İnfeksiyon alanında var olan lokal şartlar da tedaviyi etkilemektedir. Apses varsa drene edilmelidir; kateter ve benzeri yabancı cisimler tedaviyi güçlendirdiği için bunlar çıkarılmalıdır. İdrar ve apsedeki lokal pH değişiklikleri antibiyotiklerin etkisini değiştirir. Metenamin, nitrofurantoin, klortetrasiklin, asid pH'de daha etkili olmasına karşın; eritromisin, linkomisin, klindamisin ve aminoglikozidlerin alkali ortamda etkinlikleri artmaktadır (12).

Hümmoral ve Hümmesal İmmünite, Nötropeni

Bu hastalarda infeksiyonların tanı ve tedavisine etkili bir yaklaşım için altta bulunan şartlar iyi değerlendirilmelidir. Hastalar nötropeni, hümmesal immünite ve hümmoral immünite yönünden değerlendirilmelidir. Nötropenik hastalarda en önemli etkenler *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve mantarlar iken, hümmesal immün yetmezliği olan hastalarda *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* spp., *Legionella pneumophila*, *Nocardia* spp., tüberküloz dışı mikobakteriler, mantarlar, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* ve varisella-zoster virusudur Hümmoral immün yetmezliği olan hastalarda ise *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi etkenler sorun oluşturmaktadır (35,36).

Antibiyotik Seçimini Etkileyen Antibiyotiğe Ait Özellikler

Antibiyotiklerin birçok özelliği kullanımını etkileyebilmektedir. Antibiyotiklerin seçimini etkileyen antibiyotiğe bağlı özellikler Tablo 9'da gösterilmiştir (12).

Antibiyotik etkisi: Antibiyotikler bakterisid ya da bakteriyostatik etkili olabilirler. Aminoglikozidler, kinolonlar, vankomisin ve β-laktam grubu antibiyotikler bakterisid etkilidir. Bu antibiyotikler üreme fazındaki bakterilere etkilidir. Bu nedenle üremeyi durduran bakteriyostatik antibiyotikler ile birlikte verilmez. Bakteriyostatik antibiyotikler bakterinin üremesini durdururlar. Bu antibiyotikler komplike olmayan infeksiyonlarda kullanılabilir. Sepsis, menenjit, infektif endokardit ve immün yetmezlikli hastalarda infeksiyon varlığında bakterisid etkili antibiyotik seçilmelidir (37,38).

Postantibiyotik etki: MIC üstünde bakterinin üremesini inhibe eden bir antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldığında (ya da MIC'in çok altına düşürüldüğünde) bazı antibiyotik-bakteri kombinasyonlarında inhibisyon etkisi bir süre daha devam eder ve bakterinin normal üreme fazına erişmesi için belirli bir süre geçmesi gerekir. Antibiyotik etki süresi bitmesine rağmen bakteriyel üremenin süpresyonunun devam etmesi şeklinde devam eden bu olaya postantibiyotik etki (PAE) denmektedir. Tüm antibiyotiklerde Gram-pozitif bakterilere karşı PAE vardır. Aminoglikozid, kinolon ve rifampisin Gram-negatif basillere karşı PAE'si vardır. β-laktamların (imipenem hariç) Gram-negatif bakterilere karşı PAE'si yoktur. PAE, antibiyotik tedavisinde doz aralığının saptanmasında önemli bir parametredir. Bir antibiyotik, kullanıldığı bakteri için PAE göstermiyorsa infeksiyon yerinde MIC altına düştüğü zaman yeni bir doz antibiyotik uygulanması gerekecektir. Eğer antibiyotik, kullanıldığı bakteri için PAE gösteriyorsa antibiyotik MIC altına düşse de üreme başlamayacağından doz aralıkları PAE süresi kadar daha açılabilir (31,39,40).

Tablo 10. Antibiyotik Tedavisinde Başarısızlık Nedenleri

- Yanlış tanı
- Antibiyotiğin spektrumunun yetersizliği
- Antibiyotik düzeyinin yetersizliği
- Yanlış doz ve uygun olmayan yol
- Dokuya penetrasyon sorunu
- Apse, yabancı cisim
- İlaç etkileşimi
- Süperinfeksiyon
- Hasta uyumunun olmaması
- Noninfeksiyöz ateş
- Diğer etkenler (virus, klamidya, riketsiya)
- Tedavi sırasında direnç gelişimi

Subinhibitör konsantrasyon: Postantibiyotik fazda minimal inhibitör konsantrasyon altındaki antibiyotik konsantrasyonu hücre duvarında değişiklik, mikrobiyal adansta azalma, fagositer aktivitenin artışı, mikrobiyal toksinlerin salınımının azalması gibi etkiler yaparak mikroorganizmalar üzerine etki yapar (37,41-43).

Antibiyotiğin etki spektrumu: Antibiyotiğin etki spektrumu seçilecek antibiyotiğin belirlenmesinde önemlidir. Bazı antibiyotikler dar etki spektrumuna sahipken (örneğin, penisilin G streptokoklara, penisilinaza dayanıklı penisilinler stafilokoklara etkilidir), aminopenisilinler ve asilüredopenisilinler geniş spektrumludur. Birinci kuşak sefalosporinlerin Gram-pozitiflere etkinliği fazla iken, ikinci kuşak sefalosporinler hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerin bazılarına etkilidir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin Gram-negatif bakterilere etkinliği daha fazla, Gram-pozitiflere daha az iken, dördüncü kuşak sefalosporinlerin Gram-pozitif ve negatiflerin her ikisine de etkinliği fazladır (10-12,44).

Hücre içi ve hücre dışı etkinlik: İntraselüler yerleşimli bakteriyel infeksiyonlarda (*Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* spp. vb.) kullanılan antibiyotikler hücre içine penetre olmalıdır. Bu etkenler fagosite edilmelerine karşın, hücre içinde yaşamlarını sürdürebilirler. Bazı antibiyotikler hücre içine daha iyi geçerek etkili olurlar. Rifampisin ve kinolonlar, azitromisin gibi ilaçlar hücre içine iyi geçerler (45,46).

İlaçlar ile etkileşim: İlaç etkileşimleri vücut içinde ya da dışında olabilir. İlaç katkı maddeleri ile ya da infüzyon sıvıları içinde etkileşime uğrayabilir. Penisilinler, aminoglikozidlerle aynı solüsyon içinde verildiği zaman şelasyon oluşturur; bu nedenle birlikte verilmemelidirler. Bir ilaç ya da yiyecek diğer bir ilaç ile birlikte verildiğinde ilacın barsaktan emilim özellikleri değişebilir. Antasidler ve H₂ reseptör antagonistleri kinolonların absorpsiyonunu, magnezyum, kalsiyum ve demir gibi maddeler ise tetrasiklinlerin emilimini azaltır. Plazma ya da dokularda proteine bağlanma alanları için yarışma görülebilir. Etkileşimler enzim sisteminde indüksiyon ya da inhibisyon ile bir ilacın yıkımını modifiye etme şeklinde de olabilir (47,48).

Antibiyotiklerin yan etkisi: İlaç seçiminde antibiyotiğin terapötik etkisi ile yan etki riski mutlaka karşılaştırılma-

lıdır. Kesin indikasyon yoksa antibiyotik kullanılmamalıdır. Örneğin penisilinler anafilaksi, kloramfenikol aplastik anemi yapabilirken, aminoglikozidler nefrotoksik ve ototoksik etkiye sahiptir (10).

Maliyet: Antibiyotik seçiminde belirleyici değildir. Etkinlik, spektrum ve yan etki gibi faktörler önceliklidir; fakat aynı etkiye sahip farklı ilaçlardan ucuz olanı tercih edilmelidir (12).

Kombine antibiyotik kullanımı: Bazı durumlarda antibiyotiklerin birlikte kullanılması gerekir. Bu uygulamanın geçerli olabilecek gerekçeleri aşağıda belirtilmiştir.

Sinerjik etki elde etmek: İki antibiyotik birlikte verilerek aditif veya sinerjistik etki elde edilebilir. İnfektif endokardite penisilinler tek verildiklerinde etkili olmayabilirler; fakat aminoglikozidler ile birlikte verildiklerinde daha etkili olunur. Penisilinler hücre duvarında değişikliğe neden olarak aminoglikozidlerin hücreye girişini kolaylaştırır ve mikroorganizmanın ölümüne neden olur. β-laktam+β-laktamaz inhibitör kombinasyonlarında β-laktamaz enzimi, β-laktamaz inhibitörleri tarafından parçalanacağı için sinerjistik etki elde edilir (1,2,10-12).

Birden fazla etken ile infeksiyon olasılığı: İntraabdominal infeksiyonlar, nötropenik ateş, kaynağı belli olmayan sepsis varsa birden fazla etken olabileceği düşünülerek iki antibiyotik birlikte verilebilir (1,10-12).

Bakteriyel direnç gelişiminin önlenmesi: Tüberküloz gibi hastalıklarda direnç gelişmesini önlemek amacı ile ilaçlar kombine edilebilir (10-12).

Kombinasyon tedavisinde verilecek antibiyotikler muhtemel etkenleri etki spektrumu içine almalıdır. Antibiyotikler bakterisid ve en azından sinerjistik etkili olmalıdır. Tedavi süresi yeterli olmalıdır. Kombinasyonun etkinliğinin kanıtlanmış olması gereklidir. Antibiyotikler hızlı serum düzeyi elde etmek için intravenöz kullanılmalıdır. Süperinfeksiyona neden olabileceği riskleri vardır (1,2,10-12).

Antibiyotiklerin dozları: Antibiyotikler infeksiyonu ortadan kaldıracak ve en az yan etkiye sahip olan dozda kullanılmalıdır. Antibiyotiğin etkili olabilmesi için konsantrasyonunun MIC'in üzerinde olması gereklidir. Antibiyotik rejimlerinde arzulanan infeksiyon bölgesinde uzun süreli yüksek konsantrasyon oluşturmasıdır (11).

Antibiyotiğin veriliş yolu: Hafif orta dereceli infeksiyonlarda tedavi ağızdan verilmelidir. Parenteral tedavi ağızdan alamayan, ağır ve kısa sürede yüksek serum düzeyi gerekli olan, gastrointestinal sistemden emilimi olmayan ilaçlar kullanıldığı zaman tercih edilmelidir (10).

Bazı hastalarda başlangıçta parenteral tedavi başlanır, daha sonra hastanın durumu uygun olunca da oral tedaviye geçilebilir (ardışık tedavi). Bu şekilde tedavi hem daha ucuz hem de hastalar daha kısa süre içinde eve çıkabilmektedir (38,49).

Antibiyotik Tedavisinin Yeterliliğinin Saptanması

Antibiyotik tedavisinin yeterliliğinin saptanmasında klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Ateşin düşmesi, balgam çıkarmada azalma ve dışkılama sayısında azalma klinik cevap olarak değerlendirilir. Tekrarlanan aralıklar ile alınan kültürlerde üremenin olmaması tedavinin başarılı olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, sedimantasyon hızının düşmesi, lökosit sayısının azal-

ması ve periferik yaymanın düzelmesi de önemli laboratuvar bulgularıdır (8). Antibiyotiklerin verilmesine rağmen tedavide başarısızlık varsa yanlış tedavi, süperinfeksiyon, uygun olmayan doz gibi farklı faktörler olabilir (Tablo 10) (4,8).

Kaynaklar

- Kunin CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1985; 151:388-98
- Quintiliani R, Nightingale C. Principles of antibiotic usage. *Clin Orthop* 1984; 190:31-5
- Hanno P. Therapeutic principles of antimicrobial therapy and new antimicrobial agents. *Urol Clin North Am* 1986; 13:577-89
- Ünal S. Hastane infeksiyon kontrol programları ve rasyonel antibiyotik kullanımı. *Ankem Derg* 1996; 10(3):241-6
- Kanzık İ. Antimikrobik maliyet ve kalite kontrolü. *Ankem Derg* 1996; 10(3):305-10
- Wilkowske CJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:931-41
- Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. *Ann Intern Med* 1973; 79:555-60
- Çetinkaya Y, Ünal S. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. *Antimikrob Tedavi Bül* 1997; 1(1):5-10
- Solomkin JS, Miyagawa CI. Principles of antibiotic therapy. *Surg Clin North Am* 1994; 74:497-517
- Hoepfich PD. Antimicrobics and anthelmintics for systemics therapy. In: Hoepfich PD, Jordan MC, eds. *Infectious Diseases*. Fourth ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1989: 206-51
- Moellering RC. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 199-211
- Leblebicioğlu H. Antibiyotik kullanım ilkeleri. *İç Hastalıkları Bül* 1996; 1(1):26-35
- Gross PA. The potential for clinical guidelines to impact appropriate antimicrobial agent use. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(4):803-12
- Arıkan Akan Ö. Antibiyotik duyarlılık testlerinde antibiyotiklerin seçimi. *Flora* 1997; 2:85-90
- Flaherty J, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:236-248
- Marr J J, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1988; 157:869-76
- Duncan RA. Controlling use of antimicrobial agents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:260-6
- Martin C, the French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, the French Society of Anesthesia and Intensive Care. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:463-71
- Crossley K, Gardner LC and Task Force on Prophylactic Antibiotics in Surgery. Antimicrobial prophylaxis in surgical patients. *JAMA* 1981; 245:722-6
- Mader JT, Cierny III G. The principles of the use of preventive antibiotics. *Clin Orthop* 1984; 190:75-82
- Bakır M. Özel durumlarda infeksiyon kemoprofilaksisi. *Antimikrob Tedavi Bül* 1998; 2(2):43-50
- Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Prophylactic use of antimicrobial agents in adult patients. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:288-92
- Sirmatel F. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde antibiyotik kullanımı. In: Felek S, ed. *Doğru Antibiyotik Kullanımı*. Elazığ: Çağ Ofset, 1998:27-35
- Reeves DS. The effect of renal failure on the pharmacokinetics of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21:6-8
- Şimşek ŞA. Antimikrobiklerin böbreğe istenmeyen etkileri. In: İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Kontrol Komitesi. *Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1993: 196-208
- Heel RC, Avery GS. Guide to drug dosage in renal failure. In: Avery GS, ed. *Drug Treatment*. Second ed. London: Churchill Livingstone, 1980:1290-301
- Cooper K, Bennett WM. Nephrotoxicity of common drug used in clinical practice. *Arch Intern Med* 1987; 147:1213-7
- Davey PG. Pharmacokinetics in liver diseases. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21:1-8
- Köksal İ. Antimikrobiklerin karaciğere istenmeyen etkileri. In: İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Kontrol Komitesi. *Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1993: 209-17
- Demiröz P. Gebelik ve laktasyonda antibiyotik kullanımı. In: Felek S, ed. *Doğru Antibiyotik Kullanımı*. Elazığ: Çağ Ofset, 1998:37-49
- Dashe JS, Gilstrap LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:617-29
- Landers DV, Green JR, Sweet RL. Antibiotic use during pregnancy and the postpartum period. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26:21
- Yüce K. Gebelik ve laktasyonda antimikrobik kullanımı. In: Meço O, Willke A, Balık İ, Kurt H, eds. *Antimikrobiyal Kemo-terapi: Klinik Uygulama ve Yenilikler*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları, 1992:183-8
- İbrahimioğlu L. Gebelikte antibiyotik kullanımı. In: İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Kontrol Komitesi. *Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1993: 109-20
- Schimpff SC. Infections in the cancer patient: diagnosis, prevention, and treatment. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2666-75
- Rolston KVI. Risk assessment and risk-based therapy in febrile neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:461-3
- Kaygusuz A, Töreci K. Antibiyotik tedavisinde önemli olabilecek parametreler. *Flora* 1998; 3:143-64
- Craig WA. Antibiotic selection factors and description of a hospital-based outpatient antibiotic therapy program in the USA. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:636-42
- Yalçın AN. Postantibiyotik etki. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28:79-83
- William A, Crag WA, William S. The postantibiotic effect. *Clin Microbiol Newslett* 1991; 13(16):121-4
- Rolinson GN. Subinhibitory concentrations of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3:111-3
- Lorian V. Medical relevance of low concentrations of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:137-48
- Töreci K. Antibiyotik sonrası etki (ASE). In: Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları '92*. İstanbul: Yüce Yayınları, 1992:241-60
- Geddes AM. Studies of β -lactam antibiotics in systemic infections: some personal observations over 25 years. *Rev Infect Dis* 1986; 8(Suppl 3): S333-40
- Van den Broek PJ. Antimicrobial drugs, microorganisms, and phagocytes. *Rev Infect Dis* 1986; 11(2):213-33
- Donowitz GR. Tissue-directed antibiotics and intracellular parasites: complex interaction of phagocytes, pathogens, and

- drugs. *Clin Infect Dis* 1994; 19:926-30
47. Griffin JP, D'Arcy PF. Drug interactions involving antimicrobial agents. In: O'Grady F, Finch RG, Lambert HP, Greenwood D, eds. *Antibiotic and Chemotherapy*. Seventh ed. New York: Churchill Livingstone, 1997:91-107
48. Kayaalp O. Biyoyarlanımın farmakolojik, klinik ve etik yönleri. In: Bökesoy TA, Kayaalp O, eds. *İlaç Biyoyarlanımının Farmakoloji ve Müstahzar Değerlendirme Yönlerinden Önemi*. Ankara: Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, 1994:11-8
49. Hamilton-Miller JMT. Switch therapy: the theory and practice of early change from parenteral to non-parenteral antibiotic administration. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2:12-24