

Çocukluk Çağı Enfeksiyonlarında Uygun Antibiyotik Kullanımı

Mustafa Hacımustafaoğlu

Giriş

Çocuklarda antibiyotik kullanım ilkeleri, genellikle erişkinlerdekine benzerdir. Çocuğun dinamik doğası bu farklılıklarda rol oynar. Yaş grubuna göre değişen ağırlık ve vücut yüzölçümü bebeklerde ilaçların kiloya veya metrekareye göre verilmesini gerekli kılar. Sık beslenme özellikleri (örneğin yenidoğanlarda iki saatte bir olabilir), enfeksiyonlarda beslenmenin çok çabuk bozulması (iştahsızlık, bulantı, kusmaya meyil) ve nispeten daha çabuk dehidratasyona gidiş (potansiyel olarak renal toksisitenin daha çabuk gelişebilmesi) ilaç tip ve sıklığını etkileyebilir. İlaç farmakodinamiğinde yaşa göre değişiklikleri de dikkate almak gerekir; örneğin çocuklarda yarılanma ömrü genellikle erişkinden hızlıdır ve doz aralığını gereksiz kısaltmamak gerekir. Ama yenidoğanlarda gebelik haftasına (prematürelite düzeyi veya doğum ağırlığına) göre değişmek üzere özellikle ilk 7 gün içinde, böbreğin fizyolojik immatüritesi nedeniyle kilogram başına doz daha azdır ve doz aralığı ilaçlara göre değişen oranlarda uzar. Bu nedenle tedavi verecek hekim konuyla yakından ilgili değilse referans listelerine bakılarak doz ayarı yapılmalıdır. Erişkinlerde bazı enfeksiyonlarda tercih edilen ilaçların (gelişen eklem kırıkdağına hasar yapıcı etkileri nedeniyle siprofloksasinin, kalıcı diş boyanmasına yol açtığı için tetrasiklininin) çocuklara verilmesi kontraindikedir. Keza diğer çocukluk dönemlerinde sıklıkla verilebilen bazı ilaçlar (sürekli kan düzeyi izlenemediği takdirde gri bebek sendromuna yol açabildiği için kloramfenikol, sarılık riskini artırdığı için seftriakson) yenidoğanlarda verilmez (1).

Çocuklarda antibiyotik kullanımında klinikte önemli olan ve tedavi başarısını doğrudan etkileyen bazı hususlar vardır. İlacın mevcut enfeksiyon ajanına etkili olması (uygun ampirik tedavi), ucuz, tadı güzel, mümkünse doz aralığı uzun (günde bir veya iki dozda), yan etkinin (özellikle kusma, ishal, allerji) az olması tedavi başarısını etkiler. İlacın farmakokinetik özellikleri (biyoyararlanım, proteine bağlanma, itrah edildiği organ, enfeksiyon bölgesindeki efektif konsantrasyon, yarılanma ömrü, doz veya konsantrasyon bağımlı ilaç olması, maksimal ve tahmini serum veya enfeksiyon bölgesi konsantrasyonları) özellikle tedavide sorun oluşturan enfeksiyonlarda çok önemli olabilir (2-4). Bu özellikler aşağıda kısa başlıklar şeklinde incelenmiştir.

İlaç Tadı ve Doz Aralığı

Özellikle küçük çocuklara verilecek ilaçların, kompliyansı (ilaç uygun alımı) artırmak için uygun ampirik tedaviye uygunluğun yanı sıra tadı güzel (özellikle süspansiyon formlarında önemlidir) ve mümkünse doz aralığı uzun ilaç-

Tablo 1. Antibiyotik-Öğün İlişkisi (5)

Antibiyotik	Tok Karnı Verilen (Yemekle)	Aç Karnı Verilen	Etki Yok
Sefuroksim	X		
Sefpodoksım	X		
Sefaleksim		X	
Sefaklor		X	
Lorakarbef		X	
Tetrasiklin		X	
Amoksisilin			X
Koamoksiklav			X
Kotrimoksazol			X
Sefadroksil			X
Sefprozil			X
Azitromisin			X
Klaritromisin			X

Not: Bu tabloda yer almayan bazı antibiyotikle ilgili olarak gerek biyoyararlanımdaki minör avantajlar, gerekse daha iyi tolere edilmesi nedeniyle bazı genel yaklaşımlar şu şekilde özetlenebilir (1,8):

Tok karnına tavsiye edilenler: Metronidazol, nalidiksik asid, nitrofurantoin, diğer sülfonamidler, doksisisiklin, eritromisin (estolat ve etil süksinat tuzları). *Aç karnına tavsiye edilenler:* Çoğu penisilinler ve sefalosporinler, klindamisin, rifampisin, eritromisin (baz ve stearat tuzları).

lar olması tercih edilir (5). Okula gidecek çocuklara tek veya iki dozda verilecek ilaçlar avantaj sağlar. Yapılan çalışmalarda firmalara göre değişebilmekle birlikte genellikle amoksisilin, kotrimoksazol, bazı birinci kuşak sefalosporinler (sefaklor gibi), bazı üçüncü kuşak sefalosporinler (sefiksim gibi) ve eritromisinin genellikle iyi tadlı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (5-7).

Antibiyotikler ve Yemek

Bazı antibiyotiklerin aç karnına, bazılarının tok karnına etkinliği ve biyoyararlanımı daha iyidir. Bazılarının ise etkinliklerinin yemekle değişimi olmaz; ama yan etkiler etkilenebildiği için kompliyansı artırmak için yemekle veya aç karnına alınması tavsiye edilir. Antibiyotik ve öğün ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Diğer İlaçlarla Geçim

Birçok ilaç arasında birbirlerinin etkilerini veya yan etkilerini artırma azaltma yönünde etkileşim olabilir. Burada sadece çocuklarda birlikte sık kullanıma ihtimali olan ilaç-

Tablo 2. Gebelikte İlaç: Fetal Risk Faktörleri

Kategori A:	İnsanlarda kontrollü çalışmalarda birinci trimesterde fetal risk yok, geç trimesterde risk kanıtı yok.
Kategori B:	Hayvan çalışmalarında risk yok ve insanlarda kontrollü çalışma yok veya hayvan fetuslarındaki yan etkiler kontrollü çalışmalarda insanlarda gösterilememiş.
Kategori C:	Hayvan fetusuna yan etkisi var ve insanlarda kontrollü çalışma yok veya insan ve hayvanlarda yeterli çalışma yok.
Kategori D:	Human fetal risk pozitif kanıtları var; ciddi hastalık varsa yarar/risk durumuna göre verilebilir.
Kategori X:	Fetal risk çalışmalarda gösterilmiş veya kanıtları var; kesin olarak kontrindike.

Tablo 3. Gebelikte Antimikrobik Fetal Riskleri

Kategori A:	(-)
Kategori B:	Amfoterisin B, nistatin, siklopiroks, karbenisilin, penisilinler, eritromisin, ETB, sefalosporinler, linkomisin, klindamisin, kloksasilin, amoksisilin/ampisilin, koamoksiklav, metronidazol, nitrofurantoin, nalidiksik asid, lindan, laktüloz
Kategori C:	Asiklovir ve amantadin gibi antiviraller, diğer antifungaller, diğer aminoglikozidler, mebendazol, antimalaryaller, mannitol, INH, PAS, PRZ, RMP, kloramfenikol, siprofloksasin, klorokin, mandelik asid, immün globülinler
Kategori D:	Streptomisin, tobramisin, kanamisin, tetrasiklinler, iyotlu preparatlar
Kategori X:	Ribavirin

lar arasındaki etkileşimden bahsedilecektir (1,8).

Eritromisin, teofilin, terfenadin, astemizol, karbamazepin serum düzeylerini artırır ve toksisite riski doğurur, fenitoinin ise etkisini azaltır. *Klaritromisin*, teofilin, karbamazepin gibi bazı ilaçların karaciğerdeki metabolizmasını etkileyerek serum düzeylerini artırır. *Kotrimoksazol*, antikoagülanların etkisini artırır. *Aminoglikozidler*, furosemid, amfoterisin B, vankomisin nefrotoksik etkilerini artırır; nöromüs-küler blokaj yapan ajanların blokan etkilerini artırır. *Aminoglikozidler*, penisilin ve sefalosporinlerle aynı injektörde veya aynı serum setinden verilmemelidir; aksi takdirde aminoglikozid inaktive olur. Parenteral tedavide iki grup tedavi arasında tercihan bir saat kadar ara olmalıdır. *Azitromisin*in serum pik düzeyleri, alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerce %25'e varan oranlarda azaltılır. *INH*'in emilimini antasidler azaltır; *INH* ise karbamazepin, fenitoin ve valproik asidin serum düzeylerini yükselterek toksisiteye yol açabilir; rifampisin de hepatotoksik etkisini artırır. *Rifampisin*, antikoagülanların etkisini azaltır; barbitürat, kloramfenikol, kortikosteroid, fenitoin ve teofilinin etkilerini ise azaltır.

Antibiyotik ve Plasentadan Geçiş

Aminoglikozidler, ampisilin ve diğer penisilinler, metisilin, nitrofurantoin, tetrasiklin, sülfonamidler nispeten fazla geçer. Bunlar arasında tetrasiklin, kloramfenikol ve sülfonamidler, fetus ve yenidoğan için risk oluşturabilir. Sefalosporinler ve eritromisin, gebelikte genellikle güvenle kullanılabilir. Klindamisin, dikloksasilin, nafsilin ve oksasilin, genellikle fetus ve yenidoğan bebek için risk oluşturmazlar. Gebe tüberkülozunda, eğer tedavi gerekiyorsa etambutol, rifampisin, INH (piridoksinle birlikte) verilebilir; çok gerekiyorsa pirazinamid eklenebilir; streptomisin ise rutinde verilmemelidir (8-12).

Gebelikte kullanılan ilaçlar fetal risk oluşturma durumuna göre gruplara ayrılmıştır. Bunlar arasında, kategori A en

güvenli; kategori X ise mutlak kontrindike olarak kabul edilir (Tablo 2). Antibiyotikler genellikle kategori B-D arasında yer alır ve tetrasiklin ve aminoglikozidler en riskli olanları oluşturur (Tablo 3) (9-11).

Antibiyotik ve Süte Geçiş

Emziren, gönüllü anne ve göğüs infeksiyonu dışındaki infeksiyonlarda yapılan çalışmalarda çoğu antibiyotiklerin süte önemsiz oranda geçtiği gösterilmiştir (8-10). Ancak bazı antibiyotikler (metronidazol, kloramfenikol, tetrasiklin, linkomisin) anne sütünde anne serum konsantrasyonuna yakın düzeydedir ve yenidoğan bebek için risk oluşturabilir. (13). Keza kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin) süte çok iyi geçer ve yenidoğan bebek için risk oluşturabilir (14). Süte çok az oranda bile geçen bir antibiyotik bebeğe uygun zemin varsa allerjik olabileceğini akılda tutmak gerekir (9). Yapılmış değişik çalışmalarda çocuklarda kullanılan bazı antibiyotiklerin anne sütüne geçişi Tablo 4'te gösterilmiştir (13,14).

Proteine Bağlanma

Proteine bağlanma antibiyotiklerin doku penetrasyonunda önemli özelliklerdendir. Yenidoğanda bu durum sıklıkla klinik önem gösterir. Yenidoğanda bilirubinün albümine bağlanma afinitesi erişkinden daha düşüktür; giderek artarak ancak beşinci ayda erişkin düzeye gelir (1). Bu nedenle bu yaş grubunda sarılığın riskini artırmamak için özellikle ikteri olan bebeklere, proteine yüksek oranda bağlanan (albümine bağlı bilirubinle yer değiştirerek sarılığı artırdığı için) seftriakson genellikle verilmez.

Klinik olarak proteine bağlanma/yer değiştirme reaksiyonları, eğer söz konusu ilaç proteine yüksek oranda bağlanıyorsa (%80-90 ve fazla), ilacın vücutta klirensi düşüğe ya da ilacın dağılım hacmi düşüğe (<0.15 lt/kg) klinik önem arz eder (1). Sadece proteine bağlı olmayan serbest ilaç ka-

Tablo 4. Çocuklarda Sık Kullanılan Bazı Antibiyotiklerin Anne Sütüne Geçişi

Antibiyotik	Anne Sütüne Geçiş (% Serum Düzeyi)
Sefazolin İV, sefaleksim PO	1-3
Sefadroksil PO	8
Sefprozil PO	23
Sefotaksim/seftriakson/seftazidim İV	1-3
Sefalotin İV, sefradin PO	14
Amoksisilin/ampisilin	3-6
Kloksasilin/dikloksasilin	4
Penisilin G/penisilin V	6-10
Eritromisin	28
Oksasilin	15-50
Klindamisin	29-38
Kloramfenikol/tiyamfenikol	59-61
Tetrasiklin/doksisiklin	32-62
Siprofloksasin/ofloksasin/pefloksasin	75-184
Linkomisin	93

piller duvarı geçebilir ve interstisyel sıvı ve dokulara ulaşır (15-17). Ayrıca sadece ilacın bağlanmamış bölümü kendi farmakokinetik özelliklerini gösterir. Antimikrobiyal ilaçların sadece serbest ilaç fraksiyonunun mikroorganizmalar için efektif olduğu gösterilmiştir (17-19). Bir ilacın interstisyel sıvıya penetrasyonu genellikle serum proteine bağlanma kapasitesiyle ters orantılıdır. Ama ekstrasvasküler sıvı protein içeriği, özellikle inflamasyon varlığında çok değişebilir (2). Ekstrasvasküler proteinler damardan serbest ilacı 'çalarak' bağlarlar ve bazan total ekstrasvasküler ilaç konsantrasyonu serum serbest ilaç konsantrasyonundan fazla olabilir (20). Ama bu durumda da antibakteriyel etkinliği belirleyen ilaç konsantrasyonu, serbest ilaç konsantrasyonudur (21). Bu nedenle, ne total kan, ne de total doku konsantrasyonları, olası

linik etkinliğe ilişkin iyi göstergeler değildir. Antimikrobiyal ilacın serum konsantrasyonları ve MIC düzeyleri genelde spesifik durumlar dışında doku infeksiyonları için de (hem β -laktam ilaçlar, hem kinolon ve makrolidler için) iyi göstergelerdir. İnterstisyel dokudaki serbest ilaç düzeyleri serumdaki serbest ilaç düzeyleriyle iyi bir korelasyon gösterdiğinden dolayı serum konsantrasyon ölçümleri interstisyel sıvı düzeylerinin ölçümü için genellikle iyi bir göstergedir (2).

Antibiyotiklerin İnfeksiyon Bölgesindeki Aktivite Özellikleri

İlacın infeksiyon tedavisinde etkin olması için sadece in vitro duyarlı olması değil, aynı zamanda infeksiyon bölgesinde aktif ve etkin konsantrasyonda olması gerekir.

Tedavi başarısı [1] *ilacın in vivo antimikrobiyal profili* (in vitro duyarlı görülmesine rağmen bazı ilaçlar, bazı ajanlar için in vivo etkin değildir ve verilmemelidir): duyarlılık ve MIC düzeyleri gibi; [2] *ilacın farmokokinetik özellikleri*: serum pik düzeyi, eşik düzeyi, serum konsantrasyon ve zamana göre eğri altındaki bölge, yarılanma ömrü, proteine bağlanma, yan etkiler gibi ve [3] *infeksiyon bölgesi özellikleri*: menenjitte kan-beyin bariyerini geçebilme, apse duvarından penetre olabilme ve düşük pH'de aktif olabilme, dokunun kan akımı ve/veya lipid içeriği, üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) için idrar pH'si gibi infeksiyon bölgesinde optimal etkinlik özellikleriyle yakından ilgilidir. Örneğin menenjitte üreyen ajana etkin antibiyotik eğer kan-beyin bariyerini geçemiyorsa (klindamisin, birinci kuşak sefalosporin, yenidoğan dönemi dışında aminoglikozidler gibi) veya az oranda geçip optimal etki sağlayamıyorsa (sefuroksim gibi) verilmez. *Salmonella* üremesinde antibiyogramda duyarlı çıksa bile aminoglikozid verilmez; ampisilin/amoksisiline duyarlı ise amoksisilin tercih edilir. *Shigella* üremesinde ise amoksisilin yerine ampisilin verilir. Metisilin veya oksasiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonunda antibiyogramda duyarlı çıksa bile birinci kuşak sefalosporinlere in vivo rezistans vardır ve verilmez. Düşük pH ve/veya anaerob ortamdaki infeksiyonlarda (apse gibi) aminoglikozidlerin in vivo etkisi çok düşer; antibiyogramda duyarlı çıksa bile tek başına verilmemesi gerekir, ancak hücre duvarına etkili bir antibiyotik (penisilin, sefalosporin) ile kombine (sinerjik etkiden yararlanılarak) bir şekilde verilebilir. Aksi-ne klindamisin ve metronidazol apseye iyi penetre olurlar ve tercih edilerek verilirler. İdrara yüksek oranda ve aktif olarak geçen bir ilaç antibiyogramda orta derecede duyarlı çıksa bile ayaktan tedavide kullanım kolaylığı varsa (oral alım, ucuzluk, tadın iyiliği gibi) bir başka ilaca tercih edilebilir.

Bazı ilaçlar için (aminoglikozidler, kinolonlar, metronidazol gibi) bakterisid etkileri konsantrasyona bağlıdır (Tablo 5). Bu ilaçlar için antibakteriyel etkinliği belirleyen en önemli olay pik düzeyidir. Pik düzeyi ne kadar yüksekse öldürme o kadar hızlı gerçekleşir. Ancak burada toksisiteden kaçınmak gerekir. Bazı ilaçların (penisilinler, sefalosporinlerin Gram-negatif bakterilere etkisi gibi) bakterisid etkisi ise zamana bağlıdır. Bu ilaçlarda ilgili mikroorganizma için serum konsantrasyonunun MIC düzeylerinin üzerinde olmak

Tablo 5. Bazı Antibiyotiklerin Aktivite Tipleri

Bakteriyostatik
• Kloramfenikol
• Makrolidler
• Sülfonamidler
• Tetrasiklinler
Bakterisid
<i>Konsantrasyona bağımlı</i>
• Aminoglikozidler
• Fluorokinolonlar
• Metronidazol
<i>Zamana bağımlı</i>
• Penisilinler
• Sefalosporinler
• Diğer β -laktamlar
• Vankomisin

Tablo 6. Üriner Sistem İnfeksiyonlarında İdrar pH'si ve Antimikrobiyal Etki İlişkisi

Asid pH'de Aktivite Artışı	Alkali pH'de Aktivite Azalışı	Değişken Etki veya Önemsiz Etki
Ampisilin/amoksisilin	Mezlosilin, azlosilin	Penisilinler (genellikle)
Karbenisilin, piperasilin	Aminoglikozidler	Sefalosporinler (genellikle)
Kloksasilin	Nalidiksik asid	Sülfonamidler
Nitrofurantoin	Eritromisin	Aztreonam
Metenamin mandelat	Kinolonlar	
Tetrasiklin, doksisisiklin		

Fizyolojik şartlarda üriner pH 4.8-7.5 arasında değişir.

kaydıyla, zamana karşı idamesi ("area under curve", AUC değerinin, yani eğri altındaki alanın büyüklüğü) optimal öldürme sağlar. Yani daha yüksek düzeyler veya pik düzeyleri bakterinin daha hızlı öldürülmesinde rol oynamaz (2,3). Bunların bilinmesi ve mikroorganizma için verilecek ilacın dozu, verilme aralığı (doz aralığı), tahmini MIC düzeyleri-serum ve infeksiyon bölgesi konsantrasyonları tedavi başarısını doğrudan etkiler. Böylece gereksiz yere yüksek doz ilaç verilmesiyle tedavi maliyetlerinin artmasının veya ilaç yan etkileri nedeniyle tedavinin bırakılmasının önüne geçilebilir. Sık yapılan bir yanlış olarak doz aralığının uzatılması (günde dört kez örneğin İM verilecek bir ilacı günde iki kez vermek gibi) da tedavi başarısızlığını artırır. Klinik açıdan örnek verilecek olursa, grup A streptokok (GAS) tonsillofarenjitinde penisilin GAS için MIC düzeyleri düşüktür; bu nedenle dozun yüksek tutulması ek yarar sağlamaz. Hatta yeterli MIC düzeylerini idame ettirecek dozda olmak üzere günde iki dozda tedavi verilerek kür sağlanabilir. Ama örneğin akut otitis media (AOM) gibi penisiline orta, hatta yüksek derecede duyarlı pnömokok infeksiyonlarında rutin amoksisilin dozlarında olan tedavi başarısızlığı, dozu artırarak (serum düzeyleri $\geq 2-4 \mu\text{g/ml}$ olacak şekilde) aşılabılır (22,23).

İntraselüler Etkili Antibiyotikler

Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin), klindamisin, rifampisin, INH, tetrasiklinler, kinolon grubu ilaçlar hücre içine etkin düzeylerde geçebilirler. İntraselüler infeksiyon yapan *Brucella*, *Salmonella*, *Myobacterium tuberculosis*, *Legionella*, *Rickettsia* gibi bakterilere karşı intraselüler etkili antibiyotik verilmesi kür şansını artırır. Penisilin ve sefalosporinler genellikle intraselüler mikroorganizmalara yeterince etkili değildir (2,13).

Bütün dokularda ekstraselüler sıvı (hücre dışı sıvı; kan damarları, interstisyel sıvı) ve intraselüler sıvı (hücreler/hücre içi sıvı) bulunur ve bu bölgelerde ilaç konsantrasyonları farklılıklar gösterebilir. Hücre içinde öldürülemeden yaşayan hatta çoğalabilen bakteriler; diğer makrofa ve polimorf nüveli lökositler tarafından fagositoz ve serum opsonizasyon etkisinden ve hücre içine etki edemeyen antibiyotik etkisinden korunurlar, dolaşım ile hücre ile birlikte başka yerlere göç edebilirler. Bunların oluşturduğu infeksiyonların optimal tedavisi için özellikle hücre içine etkisi olan antibiyotikleri vermek gerekir. Hücre içinde yüksek oranda yoğunlaşan, ancak serum düzeyleri düşük olan antibiyotikler (örneğin *H. influenzae* tip b için azitromisin) potansiyel olarak bakteriyemiyi önleyememe riski taşırlar (13). β -laktam antibiyotikler kan ve hücre dışı sıvıda hücre içinden daha yüksek kon-

santrasyonda bulunurlar ve doku/serum konsantrasyonları genellikle <1 'dir. (2,24) Kinolon ve makrolidler ise hücrelere iyi penetre olurlar (doku/serum konsantrasyonları >2), bu nedenle hücre dışı konsantrasyonları rölâtif olarak düşük iken β -laktamlarınki rölâtif olarak yüksektir. (24-26).

Ortamın pH'si

Ortamın pH'si bazı antibiyotiklerin aktivitesini etkileyebilir. Bazı antibiyotikler için bu durum klinik olarak anlamlı değildir. Örneğin penisilin G asidik ortamda biraz daha aktiftir, ama deneysel çalışmalar dışında bu durum klinik önem arz etmez. Ancak özellikle aminoglikozid antibiyotiklerde önemli değişikliklere yol açabilir ve klinik önem arz eder. Streptomisin, alkali pH'ye kıyasla (pH 8.5) asid pH'de (pH 5.5) yaklaşık 500 kat daha az etkindir. Aminoglikozidlerin yaklaşık 7.5 kadar olan optimal vücut pH'sinde MIC düzeyi 1 ise, pH 5.5'te yaklaşık 16-64 kat daha az etkin, pH 8.5'te ise 1-8 kat daha etkin oldukları gösterilmiştir (27). Çocuklukta sık kullanılan antibiyotiklerden penisilin ve sefalosporinlerin optimum pH'si 6.8, trimetoprim ve sülfonamidlerin 7.3, eritromisin, klindamisin, aminoglikozid ve vankomisin 7.8 civarındadır. Eritromisinin alkali pH'de etkisi Gram-negatif bakterileri (*E. coli* gibi) kapsayabilir. *Helicobacter pylori* için ampisilin, eritromisin, klindamisin, azitromisin, klaritromisinle alkaliye kayan pH'de, antimikrobiyal aktivitenin arttığı, MIC₉₀ değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (27,28). Çocuklukta sık kullanılan bazı antibiyotiklerin idardaki antimikrobiyal özelliklerinin pH ile ilişkisi Tablo 6'da gösterilmiştir (27). Bu durum özellikle dirençlilik sınırında olan mikroorganizmalarda ve kombine tedavilerin seçiminde rolü olabilir.

Menenjitte Antibiyotik Seçimi

Deneysel menenjit çalışmalarında beyin-omurilik sıvısı (BOS)'ndaki bakterinin optimal eradikasyonu için β -laktam veya aminoglikozid BOS konsantrasyonunun MBC'nin 10 katından daha yüksek olması gerektiği gösterilmiştir (27,29). Bu nedenle bakteriye etkin olsa bile bir ilacın BOS penetrasyonu kötüyse, menenjit tedavisinde verilmemesi gerekir.

BOS penetrasyonunu artıran faktörler arasında, düşük moleküler ağırlık, proteine düşük oranda bağlanma, düşük fizyolojik pH'de düşük iyonizasyon değeri (iyonize olmamış molekül daha lipid solüblüdür), lipidde çözünürlüğün fazla olması (özellikle rifampisin, kloramfenikol, sülfonamidlerde lipidde çözünürlük fazladır) ve BOS'tan antibiyotikleri atan aktif mekanizmalara bağlıdır (29,30).

Tablo 7. Çocuklarda En Sık Görülen İnfeksiyonlar ve En Muhtemel Etkenler*

<p>Üst solunum yolu infeksiyonları (viral/bakteriyel)</p> <p>Akut tonsillit/farenjit (viral, bakteriyel: grup A streptokok)</p> <p>Akut otitis media (bakteriyel: pnömokok, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>)</p> <p>Akut rinit (viral, GAS: özellikle sütçocuğunda)</p> <p>Akut sinüzit (bakteriyel: pnömokok, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>)</p> <p>Akut epiglotit (bakteriyel: <i>H. influenzae</i> tip b)</p> <p>Alt solunum yolu infeksiyonları (viral/bakteriyel)</p> <p>Pnömoni (viral, diğer etkenler yaş grubuna göre değişir)</p> <p>Akut bronşiyolit (viral)</p> <p>Akut laringotrakeit/krup (viral)</p> <p>Diğer</p> <p>Akut gastroenteritler (viral/bakteriyel/paraziter)</p> <p>Deri ve yumuşak doku infeksiyonları (bakteriyel, fungal: stafilokok, streptokok, <i>Candida</i>)</p> <p>Üriner sistem infeksiyonları (bakteriyel: <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i>)</p>

*Birden çok etken olduğunda en sık görülenler **koyu** yazılmıştır.

Kan-beyin bariyerini normalde en iyi lipid solübl, ve kolaylaştırılmış difüzyonla geçebilen antibiyotikler geçer. Hayvan deneylerinde menenjitte β-laktam antibiyotiklerin BOS'a geçiş oranları genellikle %5-15 kadar bulunmuştur. Bu oranlar, penisilin G, nafsilin, sefoperazon için (%6, ampisilin, sefotaksim için %6-15, azlosilin, seftazidim, kloramfenikol, siprofloksasin için ≥%15 kadardır (29,31). Bu oranlar menenjitte kullanılan dozlarda beklenen patojenler için optimal düzeyleri sağlamaya yeter. Literatürde β-laktamların BOS penetrasyon oranları farklı yöntemle bakılmış olduklarından çok değişken bildirilebilir (<%1-≥%70), bu nedenle sadece birkaç çalışmaya bakarak karar vermemek gerekir (30-31).

BOS'a geçen antibiyotik oranını serbest ilaç konsantrasyonu belirlediğinden, proteine yüksek oranda (≥%90) bağlanma, BOS'a geçişi azaltır. Steroid alan hastalarda BOS'a antibiyotik geçişinin daha az olacağı akılda tutulmalıdır. Pürülen menenjitte BOS pH'sinin düşük oluşu (genellikle ≤7.1) aminoglikozidlerin bakterisid etkilerini azaltır. Aminoglikozidler bazı menenjitlerin kombinasyon tedavisinde sinerjist etki amacıyla (*Listeria monocytogenes*'e karşı penisilin/ampisilin + aminoglikozid, *P. aeruginosa*'ya karşı azlosilin + aminoglikozid şeklinde gibi) verilebilir (29). Menenjit tedavisinde tüm doz aralığı süresince β-laktam antibiyotiğin BOS konsantrasyonu, postantibiyotik etki dikkate alınmadan, hep MBC'nin üzerinde olmalıdır. Antifungal ilaçlardan amfoterisin B, BOS'a iyi geçmez (lipidde solübl olmasına rağmen %90'ın üzerinde proteine bağlanması ve büyük moleküllü olması nedeniyle); ama flukonazol iyi geçer (BOS/serum oranı yaklaşık %70-90) (29).

Çocukta Antibiyotik Kullanım İlkeleri

İnfeksiyon bulguları ile başvuran bir çocukta reçeteye antibiyotik yazmadan önce bazı hususları gözden geçirmek gerekir. Bunlar aşağıda maddeler şeklinde özetlenmiştir. [1] Antibiyotik gerçekten indike midir? (bakteriyel/viral ayrır): çoğu çocukluk infeksiyonları viral kaynaklıdır ve antibiyotik indikasyonu yoktur. Sadece destek tedavisi, varsa ve yüksekse ateşin düşürülmesi genellikle yeterlidir. [2] En muhte-

mel etkenler nelerdir? (kültür çıkana kadar): antibiyotik indikasyonu konulduysa kültür sonuçları çıkana kadar en muhtemel etkenlerin neler olduğu ve en uygun ampirik antibiyotiklerin neler olabileceği düşünülür. [3] En uygun antibiyotik hangisidir?: monoterapi olanağı veren, ucuz, yan etkisi az, kompliyansı iyi, kısa süreli, hedef organda etkin, çapraz direnç ilişkileri az olan antibiyotik seçilerek verilmelidir. [4] Veriliş şekli: çocuklarda önemli bir durum yoksa, prensip olarak oral antibiyotik tercih edilmelidir. [5] Aileye bilgi: hastalık özelliği, antibiyotik doz miktarı, veriliş sıklığı, aç-tok verilmesi, yan etkiler ile ilgili olarak aileye kısaca bilgi verilmelidir. [6] Kontrol: prensip olarak ilk 48-72 saatte tedavinin başlangıç etkisi ve yan etkilerle ilgili bilgi alınmalı, mümkünse hasta görülmelidir. Kür bitiminde tekrar bilgi alınması uygundur; bu bilgi telefonla da alınabilir.

Çocuklarda en sık görülen infeksiyonlar ve en muhtemel etkenler Tablo 7'de; bakteriyel infeksiyonlarda önerilen tedaviler Tablo 8'de gösterilmiştir. Çocuklardaki çoğu infeksiyonlar viraldir ve antibiyotik indikasyonu yoktur. Viral infeksiyonlar, bakteriyel infeksiyonlara zemin hazırlayabilir, ama sekonder bakteriyel infeksiyonları önlemek için (profilaktik) antibiyotik verilmesinin bilimsel bir temeli yoktur ve verilmemelidir (35). Bakteriyel infeksiyonlar çocuklukta özellikle 0-5 yaş arasında sıktır. Çocuklarda ayrıca viral-bakteriyel mikst infeksiyonlar da (özellikle solunum yolu infeksiyonları) çok sıktır (36). İnfeksiyonlar sık olmasına rağmen immünokompetan çocuklarda uygun tedavi ile sıklıkla hızlı ve tam düzelme olur. Viral infeksiyonlarda antibiyotik verilmemesi, floranın potansiyel dirençli suşlar lehine değişmesine yol açmayacağı için takip eden hekimin sonraki bakteriyel infeksiyonlarda ampirik tedavi şansını artırır.

Çocukta İnfeksiyon Tedavi Başarısızlığının Olası Nedenleri

Çocukta infeksiyon hastalıkları tedavisinde sorun çıkaran iki majör problem vardır. [1] bağışıklığı baskılanmış çocuk sayısında eskiye göre artış ve [2] bakteriyel dirençte artış (daha önemli).

Değişik immün yetmezlik sendromları (konjenital veya

edinsel, primer veya sekonder), sitotoksik tedaviler, steroidler veya radyoterapi sonucu immün sistemin baskılanması, nötropeni oluşturan durumlar gibi enfeksiyona meyli artıran durumlar, artık eskiye göre giderek daha fazla karşılaşılan durumlardır. Poliklinikte görülen bu çocukların enfeksiyonları diğer sağlıklı çocuk enfeksiyonları gibi düşünülemez. Daha ayrıntılı bir öykü alma ve muayenenin yanı sıra laboratuvar tetkiklerinin akılcı yorumu gerekir. Ampirik antibiyotik verilmesinde alışlagelmiş ajanların yanı sıra risk grubuna göre diğer fırsatçı ve muhtemel daha dirençli ajanlar da dikkate alınmalıdır. Bu hastaların hastaneye yatış indikasyonları normal sağlıklı bir çocuğa göre daha geniştir. Yatırılmasa bile sık izlem ve hekimle yakın kooperasyon gerekir.

Bakteriyel Direnç Sorunu

Uygun değerlendirilmiş ve uygun ampirik tedavi başlanmış ve tedaviyle ilgili önerilere uyan (kompliyansı iyi olan) bir çocukta tedavi başarısızlığının en önemli ve en sık görülen nedeni bakteriyel dirençtir. Bu durum iki bölümde incelenebilir.

Hastanede yatan çocuklar: Bu grupta sıklıkla nozokomiyal kaynaklı ajanlar vardır. Bunlar Gram-pozitif (*S. aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar, enterokok türleri) veya Gram-negatif bakteriler (*Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* türleri, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* ve diğer *Enterobacteriaceae* türleri), ayrıca fungal (*Candida albicans*, non-*albicans Candida*'lar ve diğerleri) olabilir. Söz konusu hasta, sıklıkla önemli bir hastalık nedeniyle

uzun süre hastane yatan ve geniş spektrumlu ilaç kullanan ve sıklıkla yoğun bakım gerektiren bir hastalığa sahiptir. Eğer hastada immün yetersizlik oluşturan bir durum varsa olay daha da ciddidir. Nozokomiyal nitelikli bu enfeksiyonlarda direnç mekanizmaları ve yönetiminden bu yazıda bahsedilmeyecektir.

Ayaktan tedavide mikrobiyolojik direnç sorunu: Bu bölümde çocukluk çağı üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYİ), AOM, sinüzit gibi en sık görülen enfeksiyonların etkenleri olan *H. influenzae* (tip b ve tiplendirilemeyen), *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* (penisiline dirençli pnömokoklar; PRP) gibi tedavi başarısızlığında önemli rolleri olan bakterilerin direnç sorunlarından bahsedilecektir.

Tiplendirilemeyen (kapsülsüz) *H. influenzae* suşlarının ortalama %35'e yakın bölümü β-laktamaz yapar ve bu nedenle penisilin ve ampisiline dirençlidir (37,38). *H. influenzae* tip b'de %40'a varan direnç söz konusudur. Bu nedenle kültür sonucu olmadığı takdirde *H. influenzae* enfeksiyonlarının ampirik antibiyotik tedavisinde artık ampisilin/amoksisilin verilmemektedir. Yerine kültür sonucu çıkana kadar kotrimoksazol, ikinci kuşak sefalosporinler (sefuroksim, sefprozil) β-laktamaz inhibitörlü penisilinler (ampisilin+sulbaktam, amoksisilin+klavulanat), üçüncü kuşak sefalosporin (sefiksime, en etkilisidir) veya daha riskli durumlarda İM seftriakson önerilir. Birinci kuşak sefalosporin, klindamisin ve eritromisin etkili olmadığını akılda tutmak gerekir. Yeni kuşak makrolidler (azitromisin, klaritromisin) alternatif ilaçlar olarak verilebilir. Tiplendirilemeyen *H. influenzae*'de

Tablo 8. Çocuklarda Bakteriyel Etkene veya İnfeksiyon Yerine Göre Ampirik Tedavi

İnfeksiyon Yeri	Birinci Aşama ve İkinci Aşama Tedavi Önerisi	Tedavi Süresi
Akut otitis media	1° Amoksisilin, kotrimoksazol 2° İkinci kuşak sefalosporin, koamoksiklav, ampisilin/sulbaktam	7-14 gün, non-komplike olgular sıklıkla 5-7gün*
GAS tonsillofarenjiti	1° Penisilin, eritromisin, ampisilin, amoksisilin 2° Birinci kuşak sefalosporin, ikinci kuşak sefalosporin, koamoksiklav, ampisilin/sulbaktam	10 gün**
Akut sinüzit	1° Amoksisilin, kotrimoksazol 2° İkinci kuşak sefalosporin, koamoksiklav, ampisilin/sulbaktam	10-14 gün (10-21 gün)
Akut epiglottit	1° İkinci kuşak sefalosporin, koamoksiklav, ampisilin/sulbaktam, seftriakson	7-10 gün
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	1° Birinci kuşak sefalosporin 2° İkinci kuşak sefalosporin, koamoksiklav, ampisilin/sulbaktam	Genellikle 7-10 gün, klinik düzelmeden 2-3 gün sonrasına kadar
Pnömoni	Yaş grubuna göre değişir	Genellikle 7-10 gün, etkene göre 6 haftaya kadar uzayabilir
Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ)	1° Kotrimoksazol, birinci kuşak sefalosporin, aminoglikozid (gentamisin) 2° İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid	Alt ÜSİ: 7-10 gün; Pyelonefrit, komplike ÜSİ: 14 gün (en az)

*Son yıllarda nonkomplike akut otitis media tedavisinde 5-7 günlük tedavi rejimlerinin 7-10 günlük tedavilerle kıyaslanmasında önemli düzeyde fark olmaması kısa tedaviyi avantajlı bir alternatif olarak düşündürmektedir (32,33).

**GAS (grup A streptokok) enfeksiyonu tedavisinde azitromisin (12 mg/kg/gün) 4-5 gün verilebilir; beş günlük tedavi rejimlerinin diğer bazı antibiyotiklerle (birinci kuşak sefalosporin gibi) de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33,34).

Tablo 9. Bazı Spesifik Patojenlere Karşı Antibiyotik Profilaksisi Prensipleri					
Mikroorganizma	İndikasyon	Antibiyotik/Doz (mg/kg/gün) ¹	Süre	Yorum	Yarar
<i>Bordetella pertussis</i>	Yaş ve aşından bağımsız, yakın temaslı (ev içi, kreş gibi) kişiler	Eritromisin 40-50, 4 DB	14 gün	İndeks vakanın uygun tedavisinin ilk beş gününde olan temaslılar	Kesin
<i>Chlamydia trachomatis</i>	İnfekte anneden doğan yenidoğan, temaslı adolesan	Eritromisin 40-50 Tetrasiklin 40-50, 4 DB (>8 yaş) Azitromisin 1 gr/tek doz (adolesan)	14 gün	Anne gebelikte tedavi alıyorsa yenidoğana profilaksiye gerek yok	Olası
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Aşından bağımsız yakın temaslı	Eritromisin 40-50, 4 DB Benzatin penisilin G, tek doz, İM >30 kg: 1 200 000 Ü; <30 kg: 600 000 Ü	7 gün	Temas devam ettiği sürece devam et	Olası
<i>Haemophilus influenzae tip b</i>	Yaştan bağımsız, duyarlı (aşısız) yakın temaslılar, özellikle <4 yaş	Rifampisin 20 (yenidoğan 10), tek doz, maks. 600 mg/gün	4 gün	Gebelere verilmez	Kesin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	İnfekte anneden yenidoğan, temaslı adolesan	Seftriakson 25-50 (maks. 125 mg), İV/İM, tek doz (Sefotaksim 100 İV/İM, tek doz)	-		Kesin
<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningokoksemi ile temas	Rifampisin 20 (yenidoğan 10), 2 DB Seftriakson <12 yaş: 125 mg, İM, tek doz; >12 yaş: 250 mg, İM, tek doz	2 gün -	Rifampisin gebelere verilmez	Kesin
GAS	Akut romatizmal ateş profilaksisi	Benzatin penisilin G Penisilin V veya G (Eritromisin, sülfadiazin, sülfisoksazol)		Ayrıntı için yazıya bakınız	Kesin
GBS	Annenen yenidoğana geçişi önlemek	Ampisilin Penisilin (Klindamisin)		Anneye verilir Ayrıntı için yazıya bakınız	Kesin
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Aşından bağımsız, fonksiyonel veya anatomik aspleni, orak hücreli anemi	Penisilin V veya G <5 yaş: 2x125 mg, PO; >5 yaş: 2x250 mg, PO, her gün (Eritromisin, sülfadiazin veya sülfisoksazol) ²			Kesin
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tüberküloz infeksiyonu durumunda, hastalıktan korunmak için	INH 10, tek dozda (Rifampisin)	6 ay	HIV veya diğer immünoşüpresyon durumu varsa en az 12 ay	Kesin
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Orak hücreli anemi gibi riskli çocuk teması	Eritromisin 40-50, 4 DB		Hastalık akut fazı boyunca	Olası
<i>Vibrio cholerae</i>	Hasta ile yakın temas, (indeks vakanın tedavisinin ilk 24 saatinde)	Tetrasiklin 40-50, 4 DB, >8 yaş (Kotrimoksazol 8, 2 DB)			Olası
<i>Pneumocystis carinii</i>	İmmünoşüprese durumda (nötropeni, HIV gibi) pnömoniye önlemek. İndikasyonlar; hastalık, yaş, T lenfosit sayısına göre değişir.	Kotrimoksazol 150/750 mg/m ² /gün, 2 DB veya tek dozda, PO, haftada 3 ardışık gün (Pentamidin inhalasyon veya İV, Dapson 2 mg/kg/gün, tek dozda, PO)		Risk devam ettiği sürece, HIV'de sürekli olabilir.	Kesin

Devam

Tablo 9. Bazı Spesifik Patojenlere Karşı Antibiyotik Profilaksisi Prensipleri (Devam)

Mikroorganizma	İndikasyon	Antibiyotik/Doz (mg/kg/gün) ¹	Süre	Yorum	Yarar
İnfluenza A virusu	>1 yaş, komplikasyon riski yüksek kişiler (aşı etkisi çıkana kadar veya aşı indikasyonu olup, aşının kontrindike olduğu veya immünitenin zayıf olduğu durumlar)	Amantadin 5, 1-2 DB, (>20 kg: 100 mg/gün) Rimantadin, aynı doz		Grip salgını devam ettiği sürece	Kesin
Plasmodium türleri	Endemik bölgeye seyahat (1 hafta önce başlanır)	Klorokin 5 (baz), 8.3 (tuz), haftada bir Meflokin 15-19 kg: 1/4 tab, 20-30 kg: 1/2 tab, 31-45 kg: 3/4 tab, >45 kg: 1 tab haftada bir Doksisiklin (>8 yaş) 2, 1 DB, PO		Seyahatten 1 hafta önce başlanır, son temastan 4 hafta sonraya kadar devam edilir	Kesin Olası Olası
HSV	Reküran genital lezyon (adolesan, erişkin)	Asiklovir		Sürekli kullanım	Kesin
VZV	Komplikasyon riski yüksek kişiler	Asiklovir			Olası
HIV	Konjenital infeksiyonu önlemede (gebe anne ve yenidoğana)	Zidovudin Gebe (>14-34. hafta: 100 mgx5, PO) doğum eyleminde: 2 mg/kg IV, sonra doğana kadar 1 mg/kg/saat IV; Yenidoğan: 8 mg/kg/gün, 4 DB, PO, 6 hafta		Yenidoğana ilk doz 8-12. saatlerde verilir	Kesin

¹Aksi belirtilmediği sürece PO (ağızdan), ... DB; günde ... doza bölerek, parantez içindeki ilaçlar alternatif ilaçlardır.
²Sülfadiazin veya sülfisoksazol >27 kg: 1 grx1, <27 kg: 0.5 grx1, PO. Eritromisin 2x250 mg, PO
 GAS: grup A streptokok,
 GBS: grup B streptokok.

β -laktam antibiyotiklere, penisilin bağlayan protein (PBP)'lerde değişim, porinler yoluyla membran geçirgenliğinin azalması gibi β -laktamaz dışı mekanizmalarla da direnç gelişebilir, ama bu tip direnç henüz çok nadirdir ve bir klinik önem arzetmez.

M. catarrhalis suşlarının çoğu (%84-100) β -laktamaz yapar ve tedavi yaklaşımları β -laktamaz-pozitif *H. influenzae* infeksiyonlarında olduğu gibidir (38).

S. pneumoniae'de penisilin direnci gelişmiş ülkelerde son yıllarda gittikçe daha çok bildirilmektedir. Değişik bölge ve çalışmalarda %6-22 gibi oranlar verilmiştir (38,39) ve gittikçe artmaktadır. Çocuklarda direnç daha fazla bildirilmiştir. *S. pneumoniae* çocukluk pnömonilerinin yaklaşık %50'sini, AOM ve sinüzitlerinin yaklaşık %40'ını, bakteriyemilerin %90'a yakını oluşturur (39,40). Pnömonokollara karşı esas savunma mekanizması opsonine bağımlı fagositozudur ve kompleman ve tipe spesifik antikorlara ihtiyaç gösterir. Kompleman ve antikor sistemleri ve fagositer aktivite küçük bebeklerde tam gelişmemiştir. Bu nedenle çocuklar daha fazla infeksiyon geçirir. Özellikle kreş gibi yerlerde sık infeksiyon ve sık antibiyotik kullanımı ile dirençli pnömonok insidansı artar. Sonuçta dirençli suşlarla nonspesifik solunum yolu infeksiyonları (AOM, sinüzit dahil), hatta invazif infeksiyon (menenjit gibi) riski artar. Penisiline rezistan pnömonokollara (PRP), dünyada 1980'lerde tüm pnömo-

kokların %10 kadarı iken bugün İspanya'da %60, Asya'da %70, Amerika'da kreşlerde %60'lara yaklaşmıştır (41). Pnömonokollara penisilin duyarlılığına göre 2 (veya 3) grupta düşünülür (12,41): [1] Penisiline duyarlı pnömonokollara (PDP) penisilin için MIC düzeyleri $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ (sefotaksim ve seftriakson için $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$)'dir. [2] Penisiline duyarlı olmayan pnömonokollara (PRP) ikiye ayrılır. [2a] Orta dirençli ("intermediate-level PRP"): Penisilin için MIC 0.1-1.0 $\mu\text{g/ml}$ (sefotaksim ve seftriakson için 1.0 $\mu\text{g/ml}$)'dir. [2b] Yüksek dirençli ("high-level PRP"): Her üç antibiyotik için de MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ 'dir.

Penisiline duyarlı olmayan mikroorganizmalar genellikle orta direnç gösterir. Penisiline duyarlı olmayan suşların yaklaşık %50'si, aynı zamanda sefotaksim ve seftriaksona da duyarlı değildir. Penisiline duyarlı pnömonokollarda penisilin veya ampisilin/amoksisilin seçilecek ilaçtır. PRP'de kültür sonucuna göre veya ampirik yaklaşımla ilaç verilebilir. Bu durum sıklıkla AOM'da karşımıza çıktığından, genellikle ampirik yaklaşım önem kazanmaktadır. PRP'de (özellikle yüksek dereceli ise) penisilin dışı diğer antibiyotiklere de direnç olma ihtimali (eritromisin ve diğer makrolidler, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler gibi) yüksektir. Bu β -laktam direncini yenmek için infeksiyon bölgesinde MIC üzerinde olmak üzere >%40 doz aralığı sağlanmalıdır (41). Bu durum amoksisilin dozunu artırarak (60-90 mg/kg/gün)

sağlanabilir. Böylece orta derecede dirençli PRP'lerin önemli bir kısmında (2/3-%90), yüksek derecede dirençli PRP'lerin ise 1/3-2/3'ünde başarı sağlanabilir (23,39). Ama makrolid direnci olması durumunda, makrolid dozunu artırarak tedavi başarısı sağlanamaz. PRP'de yüksek doz amoksisilin dışında, klindamisin ve seftriakson mantıklı alternatiflerdir.

Dozun artırılarak tedavi başarısının ilaveten artmasını beklemek, PRP dışı bakterilerde, örneğin GAS'ta söz konusu değildir. Çünkü penisilinler zamana bağımlı antimikrobiyal etki gösteren antibiyotiklerdir ve MIC'in üzerinde (3-4 kat) antibiyotik konsantrasyonu varlığında AUC önemlidir; serumdaki pik düzeyi bakteri öldürülmesini daha fazla etkilemez.

Antibiyotik başarısızlığı hastaya ve ekonomiye ek maliyetler ve riskler getirir. Bunlar arasında, hastalık morbidite, hatta mortalite riskinin artması; sonraki aşamada muhtemelen daha geniş spektrumlu ve daha pahalı (muhtemelen normal florayı daha çok etkileyecek) antibiyotiklerin yazılması; çocuğun okul, anne-babanın işgücü kaybı; ek doktor muayene ve laboratuvar masrafları; ayrıca hasta-hekim ilişkisinde güven bunalımı sayılabilir. Bu nedenle antibiyotik başarısızlığını en aza indirmek için gereken dikkati göstermek, antibiyotik indikasyonu yoksa vermemek, verilecekse uygun antibiyotiği seçmek gerekir.

Çocukluk Çağında Antibiyotik Profilaksisi

Çocukta antibiyotik profilaksisi, ya ciddi infeksiyon oluşturma riski olan spesifik patojenle (*Bordetella pertussis*, *H. influenzae* gibi) infekte olma riski taşıyan çocuklara (Tablo 9), ya bazı durumlarda riskli infeksiyon gelişecek infeksiyon bölgeleri (reküran AOM, reküran ÜSİ, infeksiyöz endokardit profilaksisi gibi) için (Tablo 10) veya cerrahi profilaksi olarak uygulanır (12,40). Etkin olması için spesifik patojen ve spesifik vücut bölgeleri için uygun antibiyotik verilmesi gerekir. Uzun süreli profilaksi uygulanacak çocukta yarar-zarar (potansiyel dirençli bakteri gelişimi) dengesi iyi tartılmalıdır.

Cerrahi veya invazif girişimlerdeki profilaktik antibiyotik uygulanmasında, yarar (infeksiyon önlenmesi)-zarar (ilaç yan etkileri, dirençli bakteri gelişimi, maliyet) dengesi göz önüne alınmalıdır. Cerrahi yara infeksiyonlarında esas belirleyici, operasyon bitiminde yara yerindeki mikroorganizma sayısıdır. Bakteriyel kontaminasyon ve sonraki yara infeksiyonu gelişimi açısından yaralar, dört kategoride incelenir: [1] temiz yaralar: infeksiyon riski %1-4; [2] temiz kontamine yaralar: infeksiyon riski %3-4; [3] kontamine yaralar: infeksiyon riski %8.5; [4] kirli ve infekte yaralar: infeksiyon riski %28-40 (40,42).

Temiz yaralarda (inflamasyon yok, orofarinks, solunum, sindirim, genitouriner sistemi dışı ve elektif şartlarda yapı-

Tablo 10. İnfeksiyon Bölgelerine Göre Profilaksi

İnfeksiyon Bölgesi (Profilaksi Amacı)	İndikasyon	İlaç (mg/kg/gün)	Yarar
Konjunktiva, yenidoğan (Yenidoğan gonokoksik oftalmi profilaksisi)	Rutin profilaksi sadece topik, annede infeksiyon varsa ayrıca ilaç ile profilaksi	Topik %1 gümüş nitrat sol (2 gtt), %0.5 eritromisin, %1 tetrasiklin, pomadlar (1 cm) Topik %2.5 povidon iyod Seftriakson 25-50 mg/kg/tek doz, İM/İV (Sefotaksim 100 mg/kg/tek doz, İM/İV)	Kesin Olası Kesin
Kalp kapak bozukluğu (İnfektif endokardit profilaksisi)	Bakteriyemi riski doğuracak her türlü girişim (diş çekimi, idrar sondası vs.)	Operasyona göre değişir Genellikle amoksisilin, gentamisin	Olası
Reküran akut otitis media	3 kez/6 ay, 4 kez/yıl AOM (Reküransları önlemek)	Amoksisilin; 20, tek doz, PO	Kesin
Reküran ÜSİ (Reküransları önlemek)	(2 infeksiyon/12 ay, renal yapısal anomali (VUR gibi), taş, obstrüksiyon, staz oluşturan durumlar)	Kotrimoksazol 2, tek doz, PO Nitrofurantoin 1-2, tek doz, PO (Amoksisilin, nalidiksik asid, metenamin mandelat)	Kesin
İnsan, hayvan ısırığı (Yara infeksiyonu, selülit önlemede)	Isırma sonrası	Penisilin Koamoksiklav (Rutin dozlar)	Olası
Cerrahi profilaksi (cerrahi veya invazif girişimlerde cerrahi infeksiyonu önlemede)	Ayrıntı için yazıya bakınız		

lan operasyonlar) riskli hasta grupları (protezli hastalar, konjenital kalp kapak hastalıkları için açık kalp cerrahisi, bağışıklığı baskılanmış çocukların cerrahisi veya yenidoğanda vücut boşlukları operasyonları gibi) dışında profilaksi genellikle gerekmez. *Temiz-kontamine* yaralarda (rutin orofarinks, sindirim, solunum, genitoüriner sistem cerrahisi) kontaminasyon riski değişkendir. Bu tip müdahalelere örnek olarak, birçok gastrointestinal operasyonlar, safra yolu operasyonları (obstrüktif sarılık gibi), bakteriüri veya obstrüktif üropati varlığında üriner operasyon veya müdahaleleri sayılabilir. Bu grupta temiz yara indikasyonlarına ek olarak risk yüksekse profilaksi gerekir. Risk faktörleri arasında, batın operasyonları, iki saati geçen operasyon, hastada en az üç tıbbi tanının olması sayılabilir. En az iki risk faktörü olan çocuklarda profilaksi uygundur. Ayrıca çocukta bir başka bölgede infeksiyon varsa, yine sistemik antibiyotik tedavisi önerilir. Kolon operasyonları için ilave oral antibiyotik profilaksisi de verilir, ayrıca operasyonun niteliğine uygun yeterli mekanik barsak hazırlığı da yapılır. *Kontamine* yara (açık, taze kaza ve travma yaraları, <4 saatlik penetran travma), veya *kirli infekte* yara (>4 saatlik penetran travmatik yara, viseral perforasyon gibi) veya sterilizasyon sisteminde yetersizlik varsa profilaktik antibiyotik gereklidir.

Bakteriyel kontaminasyon esas olarak operasyon sırasında olduğundan, operasyon esnasında dokuda etkin ilaç konsantrasyonu sağlanmalıdır. Sezaryen dışında (sezaryende göbük kordonu klampe edildikten sonra) cerrahi insizyondan önce 30 dakika içinde verilmelidir. Amaç tüm operasyon sırasında efektif doku antibiyotik düzeylerinin idamesidir. Genellikle tek doz profilaksi yeterlidir; eğer operasyon uzun sürer veya masif kan kaybı olursa operasyon sırasında ikinci doz verilir. İlaç genellikle İV verilir. Postoperatif dozlar genellikle gereksizdir. Ancak özellikle küçük bebek ve yenidoğanlarda bireysel yaklaşım ve bazı farklılıklar olabilir. Seçilecek ilaç uygulanacak cerrahi işlem için en riskli ve muhtemel etkenlere yönelik, ucuz, emniyetli, yan etkisi az, olabilecek en dar spektrumda olmalıdır. Seçilecek ilacın o operasyon için infeksiyon riski çok düşük etkenlere de karşı çok geniş spektrumlu olması gerekmez. Çünkü efektif profilaksi, operasyon bölgesindeki bakterilerin eradikasyonundan çok, bakteri sayısının azaltılmasıyla orantılıdır.

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliğinde Antibiyotik Kullanım Genel Prensipleri

Hepatik fonksiyon bozukluğu varsa, kloramfenikol, klindamisin, doksisisiklin, eritromisin için doz ayarı gerekir (8,10). Bazı ilaçların birlikte kullanımında (INH ile rifampisin gibi) eğer hastada hepatik fonksiyonlarda bozukluk varsa daha dikkatli olunmalıdır.

Böbrek Yetmezliğinde Ayarlama

O antibiyotik için doz ve doz aralığına, referans kitap veya tablolarda listelere bakılarak ve kreatinin klirensi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Renal itrahlı ilaçlarda genel olarak doz azaltılması, ya ilacın doz aralığını uzatarak veya doz miktarını azaltarak yapılabilir. Elde böyle bir çözüme yoksa ve ilacın kullanılması hayati önem arz ediyorsa ilacın genel farmakodinamik özellikleri veya genel yaklaşımlardan yararlanarak uygulama yapılır (11,43). Seftriakson, nafsilin, dikloksasilin, doksisisiklin, kloramfenikol, klindami-

sin, rifampisin, amfoterisin B, griseofulvin, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, mebendazol, prazikantel, pirimetamin, renal yetmezlikte genellikle doz ayarı gerekmeyen ve güvenle verilebilecek antimikrobiyallerdir. Metronidazol, sefaklor, eritromisin, klaritromisin, meflokin, INH, ribavirin, vidarabin, zidovudin genellikle minör ayarlama (GFR >10 ml/dakika, ayarlama gerekmez; <10 ml/dakika, doz genellikle %50-75'e iner) gerekir. Tetrasiklin (<10 ml/dakika), nitrofurantoin, nalidiksik asid, metenamin mandelat, GFR <50 ml/dakika'da kaçınılması gereken ilaçlardır. Çocuklarda sık kullanılan ilaçlardan olan aminoglikozidler (hem doz miktarı hem doz aralığı uzar), teikoplanin, vankomisin (genellikle doz aralığı uzar), GFR <50 ml/dakika ise majör ayarlama; kotrimoksazol, penisilin ve sefalosporinler, flukonazol (genellikle doz aralığı uzar) genellikle GFR <50 ml/dakika ise minör ayarlama gerektiren ilaçlardır.

Kaynaklar

1. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *The Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996
2. Scaglione F. Predicting the clinical efficacy of antibiotics: toward definitive criteria. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:S56-9
3. Schentag JJ. Clinical significance of antibiotics tissue penetration. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16(Suppl 1):25-31
4. Drusano GL. Role of pharmacokinetics in outcome of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 289-97
5. Pichichero ME. Empiric antibiotic selection criteria for respiratory infections in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:S60-4
6. Dagan R, Schwartzman P, Liss Z. Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 689-90
7. Hacimustafaoğlu M, Çelebi S, Sağlam H, Ercan İ, Çakar N, Yıldız Z. Çocuklarda ayakta enfeksiyon tedavisinde antibiyotiklerin tolere edilmesi ve klinik yanıtların değerlendirilmesi [Özet]. In: XXXV. Ulusal Pediatri Kongresi (19-23 Mayıs 1999, Ankara) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Pediatri Kurumu, 1999: 509
8. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994
9. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Fourth ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994
10. Moellering RC Jr. Principles of antiinfective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:205-6
11. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 28th ed. Vienna, Va: Antimicrobial Therapy Inc., 1998
12. Peter G, ed. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997: 410-9, 593-603
13. Gerding DN, Hughes CE, Bamberger DM, Foxworth J, Larson TA. Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood concentrations in humans. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Fourth ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1996
14. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Garis J, Aravantinos D, Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 495-515
15. Bergan T, Engeset A, Olzewski W, et al. Extravascular penetration of highly protein bound flucloxacillin. *Antimicrob*

- Agents Chemother* 1986; 30: 729-32
16. Gerding DN, Peterson LR. Serum protein binding and extravascular distribution of antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 15:136-8
 17. Wise R, Gillert AP, Cadge B, Durhan SR, Bater S. The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six beta lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1980; 142:77-82
 18. Rolinson GN. The significance of protein binding of antibiotics in bacterial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6:311-7
 19. Scaglione F, Raichi M, Frascini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methoxyimino cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Suppl A):1-10
 20. Wise R. The clinical relevance of protein binding and tissue concentrations in antimicrobial therapy. *Clin Pharmacokinet* 1986 11:470-82
 21. Ryan DM, Cars O, Hoffstedt B. The use of antibiotic serum levels to predict concentrations in tissues. *Scand J Infect Dis* 1986; 18:381-8
 22. Rosenfeld RM. An evidence based approach to treating otitis media. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:1165-81
 23. Jacobs MR. Penicillin resistant Streptococcus pneumoniae in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:947-52
 24. Yuk JH, Nightingale GH, Quintiliani R. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17:223-35
 25. Frascini F, Scaglione F, Pintucci G, et al. The diffusion of clarithromycin and roxithomycin into nasal mucosa, tonsil, and lung in humans. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl A): 61-5
 26. Martin JR, Johnson P, Miller MF. Reuptake, accumulation and egress of erythromycin by tissue culture cells of human origin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:314-9
 27. Amsterdam D. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
 28. Grayson MC, Elioponlos GM, Ferrano MJ, Moellering RC. Effect of varying pH on the susceptibility of Campylobacter pylori to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:888-9
 29. Sable CA, Scheld NM. Theoretical and practical considerations of antibiotic therapy for bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1992; 45:96-117
 30. Ream TR Jr, Allen JC. Blood, brain and cerebrospinal fluid concentrations of several antibiotics in rabbits with intact and inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 710-6
 31. Johnson CC. In vitro testing: correlation of bacterial susceptibility, body fluid levels and effectiveness of antimicrobial therapy. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
 32. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DA, Klassen TP. Treatment of acute otitis media. *JAMA* 1998; 279:1736-42
 33. Pichicero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:680-95
 34. Shulman ST. Evaluation of penicillins, cephalosporins, and macrolides for therapy of streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1996; 97:955-9
 35. Gadomsky AM. Potential interventions for preventing pneumonia among young children lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:115-20
 36. Helwig H. Contemporary issues in the management of pediatric infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:39-42
 37. Jordens J, Slack MPE. Haemophilus influenzae: then and now. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:935-48
 38. Doerm GV. Resistance among problem respiratory pathogens in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 420-3.
 39. Schreiber IR, Jacobs MR. Antibiotic resistant pneumococci. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:519-37
 40. Steele RW. *The Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease*. New York: Pathenon Publishing Group, 1994:67-96
 41. Jacobs MR. Antibiotic resistant Streptococcus pneumoniae in acute otitis media: overview and update. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:947-52
 42. Shay DK, Jarvis WR. Clinical syndromes associated with hospitalization. In: Long S, Pickering LK, Prober CG, eds. *Pediatric Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1997
 43. Schuler C, Golper TA, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996