

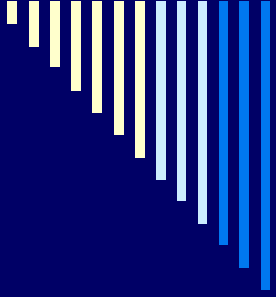
Antibiyotik Kullanımının Genel Prensipleri

Doç. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Tarihçe

- 2500 yıl öncesinde Çinliler küflü soya fasulyesi çökeliği --- karbonkül ve sivilce
- Yunan hekimleri şarap ve inorganik tuzlar --- yara tedavisi
- 1900'lü yılların başlarında arsenik ve bizmut gibi ağır mateller --- sifiliz
- Kemoterapinin modern çağı 1936 yılında sülfonamidlerle
- 1940'lı yıllarda penisilin ve streptomisin
- 1950 yılından sonra antimikrobiyal tedavinin "altın çağı"



ANTİ: KARŞI BİOS: HAYAT
ANTİBİYOTİK: HAYATA KARŞI

Antibiyotik: Uygulandıkları zaman konakçının kendi müdafa mekanizmaları harekete geçip ajan patojeni tahrip etmesine kadar olan zaman içinde mikropların üremelerini engelleyen ajanlar



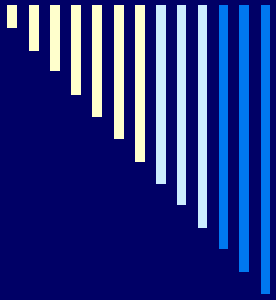
TANIMLAMALAR

- Bakteriyostatik etki; bakteri üremesinin reversabl şekilde inhibe edilmesi
 - Bakterisidal etki; üremeyi irreversabl olarak inhibe etmesi
 - Selektif toksik etki; tedaviye sokulacak bir antibiyotik parazite maksimal bir etki gösterirken konakçıya tersine minimal bir etki göstermesi
-



Antibiyotiklerin yanlış kullanıldığını kanıtlayan veriler;

- ❑ Tanı açısından gerekli değerlendirme yapılmaksızın antibiyotik kullanımı
- ❑ Ateşi olan her hastaya antibiyotik başlanması
- ❑ Enfeksiyon olmaksızın antibiyotik kullanımı
- ❑ Seçilen antibiyotiğin yanlış olması
- ❑ Dozun yetersiz olması, doz aralıklarının uygunsuz olması veya dozun aşırı olması
- ❑ Aynı etkinlikte daha ucuzu varken pahalı olanın seçilmesi

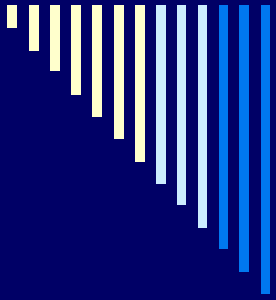


- Etkinliği bilinen bir antibiyotik yerine, belirgin üstünlüğü olmayan yeni bir antibiyotiğin seçilmesi
- Aynı anda ikiden fazla antibiyotik kullanılması
- Tek bir hastaneye yatış sırasında beşten fazla antibiyotik kullanımı
- 24-48 saatten fazla süren profilaksi
- Gereksiz profilaksi



Antibiyotik kullanmayı düşünen hekim öncelikle şu soruları kendine sormalıdır.

- Antibiyotik kullanmayı gerektiren bir endikasyon var mı?
 - Tedavi başlamadan önce tanı için uygun materyaller alındı mı?
 - Etken mikroorganizma veya mikroorganizmalar nelerdir ?
 - En uygun antibiyotik hangisidir ? Neden ?
 - Olası etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık durumu nedir ?
-



- Seçilecek antibiyotiğe ait farmakolojik özellikler nelerdir ?
- Hastaya ait özellikler nelerdir ?
- Kombine antibiyotik kullanma endikasyonu varmı ?



Antibiyotik Kullanımının Genel Prensipleri

1. Antibiyotik kullanmayı gerektiren bir endikasyonun varlığı
 - a. Kanıtlanmış bakteriyel bir enfeksiyon
 - b. ampirik antibiyotik tedavisi
 - c. profilaktik antibiyotik kullanımı
2. Uygun örneklerin alınması ve etken mikroorganizmanın tanımlanması
3. Hangi antibiyotiğin seçileceği ve bu seçimi etkileyen faktörler
4. Kombinasyona gerek olup olmadığının belirlenmesi
5. Tedaviye cevabın izlenmesi ve gerektiğinde uygun değişikliklerin yapılması



Antibiyotik Kullanmayı Gerektiren Bir Endikasyonun Varlığı

- **Kanıtlanmış bakteriyel bir enfeksiyon;** Klinik ve laboratuvar bulgularıyla bakteriyel bir enfeksiyonun varlığının kanıtlanmış olduğu durumlar
- **Ampirik antibiyotik tedavisi;** klinik ve laboratuvar verilerine dayanarak olası enfeksiyon etkenine yönelik uygun antibiyotik tedavisine başlanması
 - antibiyotiklerin en sık uygulandığı
 - sıklıkla yanlış kullanıldığı durum



Antibiyotik Kullanmayı Gerektiren Bir Endikasyonun Varlığı

- **Profilaktik antibiyotik kullanımı;**
 - enfeksiyon riski olan cerrahi girişimler öncesinde (intraabdominal cerrahi)
 - bazı özel durumlarda enfeksiyon gelişmesini önlemek (ARA, İE gibi)
 - yanlış uygulamalar (doz, süre ...)
-



Uygun Örneklerin Alınması ve Etken Mikroorganizmanın Tanımlanması

- Antimikrobiyal tedavide ilk düşünülmesi gereken, etken patojenin tanımlanmasıdır
 - Gram boyalı preperat, bakteriyel, bazen fungal patojenlerin tanısında
 - en basit
 - en ucuz
 - en yararlı
 - en hızlı
-



Uygun Örneklerin Alınması ve Etken Mikroorganizmanın Tanımlanması

- ELISA, Lateks aglütinasyon ... serolojik testler
 - PZR ... bakteri, virus DNA
 - Kültür
 - altın standart
 - tedaviye başlanmadan önce alınmalı
 - daha dar spektrumla tedavi
 - daha az toksik ilaçla tedavi
 - daha ucuz ilaçla tedavi
 - bakteriyolojik istatistiki veri sağlama
-



Hangi Antibiyotiğin Seçileceği ve Bu Seçimi Etkileyen Faktörler

- Mikroorganizmaya ait özellikler
 - etken mo antimikrobiyal duyarlılığı
 - bir veya birkaç mo
 - fagositik hücrelerde yaşayabilme
-



Hangi Antibiyotiğin Seçileceği ve Bu Seçimi Etkileyen Faktörler

□ Hastaya ait özellikler

- antibiyotiklere karşı daha önceden bildirilmiş yan etki öyküsü (allerji, ishal ...)
- yaş
- altta yatan hastalık (böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu)
- gebelik
- genetik veya metabolik anormallikler (G-6PD eksikliği)
- daha önce ve/veya halihazırda uygulanan antimikrobiyal tedavi
- kullanılan diğer ilaçlar (teofilin, fenitoin, prednizon, östrojen, siklosporin)



Hangi Antibiyotiğin Seçileceği ve Bu Seçimi Etkileyen Faktörler

- İnfeksiyonun edinildiği yer
 - hastane
 - hastane dışında
 - seyahatte
-



Hangi Antibiyotiğin Seçileceği ve Bu Seçimi Etkileyen Faktörler

- Enfeksiyonun yeri
 - santral sinir sistemi
 - endokardit
 - apse
 - nazal sinüs
 - yabancı cisim (protez, kateter)
 - osteomyelit
 - yanık
 - safra kesesi
 - mesane
 - böbrek



Hangi Antibiyotiğin Seçileceği ve Bu Seçimi Etkileyen Faktörler

- Antibiyotiğe ait özellikler (etkinlik, güvenilirlik, uygunluk, maliyet)
 - etki spektrumu
 - etki mekanizması
 - farmakolojik özellikler
 - farmakokinetik
 - farmakodinamik
 - tedavi dozu ve doz aralığı
 - veriliş yolu ve süresi
 - ilaç etkileşimleri
 - yan etkiler
 - maliyet (tedavinin toplam maliyeti)



Mikroorganizmaya ait özellikler

ETKEN MİKROORGANİZMANIN ANTIMİKROBİYAL DUYARLILIĞI

- En sık uygulanan yöntem disk difüzyon yöntemi
 - uygulaması kolay
 - nispeten ucuz
 - semikantitatif veya kalitatif veri
- Kantitatif veriler antimikrobiyal ajanların agar veya broth içeren besiyerlerinde seri dilüsyonu
- 18-24 saat inkübasyon periyodundan sonra görülebilir üremeyi engelleyen en düşük konsantrasyona minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)



Mikroorganizmaya ait özellikler

- Minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) veya minimum letal konsantrasyon (MLK), broth dilüsyon testlerinde büyüme saptanmayanların antibiyotiksiz agar içeren besiyerine pasajlanmasıyla saptanır
- Bir gecelik inkübasyonla antibiyotiksiz besiyerinde üremeyi baskılayan en düşük antimikrobiyal konsantrasyon



Mikroorganizmaya ait özellikler

- Bakteriler farklı antibiyotiklere karşı farklı mekanizmalarla direnç gösterir
 - kazanılmış direnç
 - doğal direnç
- Antimikrobiyal ajanların seçici baskı uygulaması sonucunda dirençli mo ortaya çıkar
- Dirençli suşlar transpozon veya plazmidlerde kodlanmış genleri alarak antimikrobiyal etkiye direnç gösterir



Mikroorganizmaya ait özellikler

- Genler, mo antibiyotiklerin inaktivasyonuna veya değişimine neden olacak enzim sentezine neden olur
 - Mikroorganizma için ülkeler arası, bölgeler arası, şehirler arası ve hatta hastaneler arası duyarlılık patern farklılıkları olabilir
-



Mikroorganizmaya ait özellikler

□ BİR VEYA BİRKAÇ MİKROORGANİZMA

Birden çok mo etken olabildiği enfeksiyonlarda söz konusu mo etkili tek bir antibiyotik “MONOTERAPİ” veya bu etkenleri kapsayacak şekilde birden çok antibiyotik “KOMBİNE” seçilebilir

- intraabdominal enfeksiyon
- pelvik enfeksiyon
- üretrit



Mikroorganizmaya ait özellikler

FAGOSİTİK HÜCRELERDE YAŞAYABİLME

S. pneumoniae,

S. pyogenes,

S. aureus,

E. coli,

K. pneumoniae,

P. aeruginosa

PMNL veya makrofajlara
girmeyen antibiyotikler
tarafından elimine edilir

M. tuberculosis,

L. pneumophila

L. monocytogenes

Brucella türleri

S. typhi

C. trachomatis

Fagositik hücrelerde
yaşamını devam ettirir,
hücre içine etkili
antibiyotik



Hastaya ait özellikler

- ANTİBİYOTİĞE KARŞI DAHA ÖNCE DEN BİLDİRİLMİŞ YAN ETKİ ÖYKÜSÜ
 - İlaçlara karşı allerji öyküsü sorgulanmalı
 - Hasta dosyasına allerjik olduğu ilaç not edilmeli



Hastaya ait özellikler

□ YAŞ

- düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin
 - glomerül fonksiyonları tam gelişmediği için böbrek fonksiyonları azalmış (erişkin seviyelere 2-12 ay ulaşır)
 - enzim sistemleri gelişmemiş
 - glikronil transferaz eksikliği-kloramfenikol inaktive edemez, unkonjuge kloramfenikol artar; şok, kardiyovasküler kollaps, ölüm “GRAY SENDROMU”



Hastaya ait özellikler

- Yaşlı hastalar normal serum nitrojeni veya kreatinine sahip olsalar bile, kreatinin klerensinin azalmış olduğu unutulmamalı
 - yüksek dozda penisilin ve sefalosporin --- miyoklonus, nöbet ve koma
 - penisiline kaşı geriye dönüşümlü nötropeni
 - renal atılımın azalması sonucu aminoglikozid antibiyotiklerin serum konsantrasyonu yükselebilir --- ototoksisite



Hastaya ait özellikler

- Yenidoğanda hepatik fonksiyonlar erişkin standartlarının altındadır
 - sulfonamidler serum albumini için bilirubinle bağlanma yarışına girer
 - yenidoğana verildiğinde bağlanmamış bilirubin artar ve kernikterusa zemin hazırlar
 - yenidoğana novobiyosin verilmesiyle de hiperbilirubinemi
 - tetrasiklinler gelişmekte olan kemik ve diş yapılarına bağlanma --- eflatun kahverengi renk değişimi



Hastaya ait özellikler

- Kinolon grubu antibiyotikler --- genç hayvanlarda kıkırdak hasarı ve artropatiye
 - prepubertal çocuklarda kullanımı hayatı tehdit eden enfeksiyonlar dışında önerilmemekte
- Antibiyotiklere karşı hipersensitivite yaşlılarda daha sık
 - yaşlıların önceden karşılaşmış olma ihtimalinin yüksek olması
 - aminoglikozid gibi ilaçlarla daha önce karşılaşmış olmak tekrar eden karşılaşmalarda kümülatif toksisite



Hastaya ait özellikler

□ **BÖBREK VE/VEYA KARACİĞER FONKSİYON BOZUKLUĞU**

- yenidoğanlarda vücuttan renal yolla elimine edilen ilaçların dozları ayarlanmalı
- yenidoğanlarda penisilin, sefalosporin ve aminoglikozid --- doz aralıkları uzatılmalı
- erişkin ve çocuklarda böbrek hastalığı ya da yaşa bağlı nedenlerle böbrek fonksiyonu azaldıkça --- nefrotoksik ilaçların doz ya da doz aralıkları ayarlamalı



Hastaya ait özellikler

- Yüksek doz penisilin veya imipenem --- renal fonksiyon azalmışsa --- nöbet
- Penisilin, tikarsilin, mezlosilin ve piperasilin böbrek yetmezliği olan hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu --- kanama
- Böbrek yetmezliğine bağlı hipoalbuminemi --- serbest ilaç artar
- Azalmış böbrek fonksiyonu olanlarda kullanılmaması veya doz ayarlaması yapılması gereken diğer ilaçlar --- kinolon, tetrasiklin



Hastaya ait özellikler

- Karaciğer hastalıklarında böbrek hastalıklarına göre doz ve doz sürelerinde daha az ayarlama yapmak gerekir
- Klindamisin, eritromisin, rifampin metronidazol, kloramfenikol, florokinolonlar kc metabolize
- Nafsilin, tikarsilin, üreidopenisilin, sefoperazon, seftriakson kc atılır
- Bilirubin düzeyi 10 mg/dl geçmedikçe antibiyotik dozunun azaltılması gerekmez



Hastaya ait özellikler

- Tetrasiklinler (doksisiklin hariç) bozuk renal fonksiyonu olan hastalarda kontrendike
 - artmış serum seviyeleri antianaerobik etkilerinden dolayı üremik durumu daha da kötüleştirebilir
 - hepatoksisitenin ilerlemesi
- Hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda kloramfenikole bağlı kemik iliği süpresyonu
- Ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda klindamisin yarılanma ömrü uzar --- doz yarıya azaltılmalı



Hastaya ait özellikler

- Ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılması gereken ya da serum seviyeleri monitörize edilmesi gereken ilaçlar;
 - metronidazol
 - ketokonazol
 - mikonazol
 - flukonazol
 - itrakonazol
 - nitrofurantoin
 - fusidik asit
 - pirazinamid



Hastaya ait özellikler

□ **GEBELİK;**

- Her kadına antibiyotik başlamadan önce gebe olup olmadığı sorulmalı
- Antibiyotiklerin çoğu farklı derecelerde plasentayı geçer
- Teratojenik etkisi olabilecek ilaçlar özellikle birinci trimestirda kullanılmamalı



Hastaya ait özellikler

- Tetrasiklinler plasental bariyerden geçer ve kemik gelişimini değiştirip, gelişen dişleri boyar
- Gebe kadınlar tetrasiklin aldıklarında akut yağlı karaciğer nekrozu, pankreatit ve muhtemelen renal hasar gibi toksik etkilere yatkın
- Streptomisin uzun süre kullanılması fetusta sarılığa yol açar
- Sülfonamidler 3. trimestırda albuminin bilirubinle bağlanmasını engelledikleri ve kernikterusa yol açtıkları için kullanılmamalı



Hastaya ait özellikler

- Emziren annelere terapötik dozda uygulandıklarında hemen hemen tüm antibiyotikler anne sütünde ölçülebilir miktarlarda bulunur
- ilacın anne sütüyle atılım miktarı,
 - iyonizasyon derecesine
 - moleküler ağırlığına
 - yağ ve sudaki çözünürlüğüne bağlıdır
- Anne sütündeki antibiyotik konsantrasyonları oldukça düşüktür, ancak önemli yan etkilere neden olabilir



Hastaya ait özellikler

□ GENETİK VEYA METABOLİK ANORMALLİKLER

- G-6PD eksikliği; sülfonamid, sülfon, nitrofurantoin, furazolidin, kloramfenikol, primetamin, primakin verilmesi --- hemoliz
- Hemoglobin zürh ve hemoglobin H; sülfonamid --- hemoliz
- İzoniazidin karaciğerde ne hızla konjuge edileceği ve asetilasyonla biyolojik olarak inaktive edileceği genetik olarak belirlenmiş



Hastaya ait özellikler

- Diabetes mellitus;
 - Sülfonamidler ve kloramfenikol gibi ajanlar, klorpropamid ve tolbutamid gibi sülfonilüre hipoglisemik ajanların hipoglisemik aktivitelerini arttırabilir
 - Sefalosporinler, kloramfenikol, izoniazid, nalidik asit, nitrofurantoin, penisilin, streptomisin, sülfonamid ve tetrasiklinler eğer idrar şeker seviyeleri idrarda redükten maddeye bakan bir metotla çalışılıyorsa yanlış pozitif test sonucuna neden olabilir
 - İntramüsküler uygulanan antibiyotiklerin emilimi azalabilir
 - İntravenöz yol tercih edilmeli



Hastaya ait özellikler

- **DAHA ÖNCE VE/VEYA HALİHAZIRDA UYGULANAN ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ**
 - Daha önce uygulanan tedavi, dirençli bakterilerin çoğalmasına



Hastaya ait özellikler KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

- Eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim; dijital toksisitesi
- TMP-SMZ, kloramfenikol, izoniazid; fenitoin toksisitesi
- Eritromisin, TMP-SMZ, metronidazol; varfarin --
- artmış kanama riski
- Sülfonamid, kloramfenikol; tolbutamid --- artmış hipoglisemi riski
- TMP-SMZ; glipizid --- artmış hipoglisemi riski
- Eritromisin, trimetoprim, aminoglikozid;
siklosporin --- siklosporine bağlı nefrotoksisitede artış



Hastaya ait özellikler KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

- TMP-SMZ; metotreksat --- kemik iliği süpresyonu
- Eritromisin; terfenadin --- ventriküler aritmi
- Eritromisin, siprofloksasin, enoksasin; teofilin --- teofiline bağlı toksisite
- Tetrasiklin, kinolon; antiasit --- tetrasiklin ve kinolon emiliminde azalma
- Tetrasiklin, kinolon; ferro sülfat --- tetrasiklin ve kinolon emiliminde azalma
- Nitrofurantoin; magnezyum içeren antiasit --- nitrofurantoin emiliminde azalma
- Aminoglikozid; sisplatin --- artmış nefrotoksisite
- Metronidazol, sefoperazon; alkol --- disülfiram benzeri rxn



Enfeksiyonun edinildiği yer

- Hastanede ya da hastane dışında oluşup oluşmadığı seçilecek antibiyotiği belirlemede yol gösterici
 - Hastanede edinilmiş enfeksiyonlar sıklıkla dirençli mo tarafından oluşturulur
 - MRSA
 - VRE
 - Çoklu dirençli gram negatifler
 - Kimi enfeksiyon etkenleri kıtalar, ülkeler ve bölgeler arası duyarlılık farklılıkları
-



Enfeksiyonun yeri

- Enfeksiyonun anatomik lokalizasyonu
 - hangi ajanın
 - hangi yolla
 - hangi dozda uygulanacağını
 - tedavi süresini
 - Antimikrobiyal tedavinin etkili olabilmesi için yeterli ilaç konsantrasyonunun enfeksiyon yerine ulaşması gerekir
 - Antibiyotiğin bölgesel konsantrasyonunun en az etken mo MİK değerine eşit olmalı
-



Enfeksiyonun yeri

- İlaçların subinhibitör konsantrasyonlarının enfeksiyona karşı konakçı savunmasına yardım eden antimikrobiyal etki oluşturabileceği bildirilmiş
- Antibiyotiklerin subinhibitör konsantrasyonlarının;
 - bakteriyel morfoloji
 - aderens özellikleri
 - opsonik gereksinimlerini değiştirebileceği
 - fagositozu arttırabileceği
 - bakterilerin PMNL tarafından intraselüler öldürülmesine yardım edebileceği gösterilmiştir
- Bu, yetersiz görünen serum seviyeleri oluşturan antimikrobiyal dozlarının klinik tedaviyle sonuçlanabileceğini gösteren klinik gözlemleri açıklayabilir



Enfeksiyonun yeri

- Antibiyotiklerin enfeksiyon bölgesine sınırlı ya da yetersiz penetrasyonuna örnek olarak;
 - bakteriyel endokardit vejetasyonları,
 - kemikler ve
 - ölü dokular gösterilebilir
- Bakteriyel endokardit veya osteomyelitin etkin tedavisi uzun süreli ve yüksek doz parenteral tedavi



Enfeksiyonun yeri

- Antimikrobiyallerin fizyolojik özellikleri tedavide avantaj sağlayabilir
 - kolanjit tedavisinde karaciğerden atılan ve safrada biriken ampisilin ve doksisisiklin ajanlar
- Enfeksiyon bölgesinde antibiyotiklerin terapötik konsantrasyona ulaşmaları da tedavi için yeterli olmayabilir
- Çok sayıda lokal faktörün antibiyotiklerin aktivitesini etkileyebilmesi



Enfeksiyonun yeri

- Aminoglikozidler ve polimiksinler pürülan materyale bağlanır ve inaktive olur
- Apselerde *Bacteroides fragilis* gibi beta laktamaz oluşturan mo bulunması penislin G ve beta laktam antibiyotiklerin lokal inaktivasyonu
- Apse ve intraperitoneal enfeksiyonlarda olduğu gibi lokal oksijen basıncı düşüklüğü çeşitli antibiyotiklerin aktiviteleri üzerine etkili
 - aminoglikozidler anaeroplara etkisizdir ve anaerobik durumlarda fakültatif molar karşı düşük etkiye sahip olabilir --- bu ajanların bakteri hücrelerine transportu için oksijene gerek vardır



Enfeksiyonun yeri

- Apselerde ve özellikle idrarda olduğu gibi lokal pH değişiklikleri bir çok antibiyotığın aktivitesinde önemli bir etkiye neden olabilir
- Metenamin, nitrofurantoin, novobiyosin ve klortetrasiklin asit pH'da etkiliyken
- Eritromisin, linkomisin, klindamisin ve aminoglikozidlerin aktivitesi alkalinizasyonla artmakta



Antibiyotiğe ait zellikler

- Antibiyotiğin tercih edilme nedeni 4 temel kavrama dayanmalı
 1. Etkinlik
 2. Güvenilirlik
 3. Uygunluk
 4. Maliyet



Antibiyotiğe ait özellikler

- **ETKİNLİK;** bir antibiyotiğin etkinliği
 - Antimikrobiyal etki spektrumu
 - Farmakokinetik
 - Farmakodinamik özellikleriyle ilişkili
 - Etkinlik değerlendirilirken antibiyotik kullanma endikasyonu olduğunda mümkün olduğunca en dar spektrumlu olan antibiyotik seçilmelidir
-



FARMAKOKİNETİK

- Doğru miktardaki aktif antibiyotiğin doğru hedef bölgede doğru bir süre için bulunmasını güvence altına almak amacıyla antibiyotiğin;
 - emilimi
 - biyoyararlanımı
 - proteine bağlanma düzeyi
 - dağılımı
 - metabolizması ve
 - atılımı konularında vücuttaki durumunu inceler.



FARMAKOKİNETİK

- EMİLİM; antibiyotiğin verilış noktasından (IV, IM, oral veya topikal) genel kan dolaşımına geçișidir. %0-100 arasında deęișir.
- BİYOYARARLANMA; genel dolaşıma geçen aktif antibiyotiğin verilen doza oranının yüzde olarak ifadesidir.
 - emilimin iyi ya da kötü olduğunu
 - florokinolon, doksisisiklin, metronidazol gibi antibiyotiklerin emilimleri iyi--- oral ya da IM biyoyararlanımı yüksek



FARMAKOKİNETİK

□ PROTEİNE BAĞLANMA;

- plazmada ilacın bir kısmı plazma proteinlerine, bir kısmı da kan hücrelerine bağlanırken bir kısmı serbest
- doku düzeyinde de doku proteinlerine ve hücrelerine bağlanırken bir kısmı doku sıvısında serbest
- antibiyotiğin serum aktivitesinin düzeyi, plazma proteinlerine bağlanmamış serbest antibiyotik düzeyi ile doğru orantılı
- çoğu antibiyotik albümine bağlanır, albümin düştüğünde serbest ilaç düzeyi artar



FARMAKOKİNETİK

- DAĞILIM; antibiyotiğin dolaşımdan dokulara ve vücut boşluklarına difüze olması
 - antibiyotiğin dokuya geçiş oranı, tek doz antibiyotik sonrasında dokudaki antibiyotik konsantrasyonunun serum konsantrasyonuna oranı
 - BOS, göz, meme dokusu, prostat bir çok antibiyotiğin en zor geçtiği ve en düşük düzeyde bulunduğu doku ve bölgeler
 - Aminoglikozidler; plazma konsantrasyonu yüksek fakat vücuttaki dağılım hacmi düşük– doku dağılımı kötü
 - Azitromisin dağılım hacmi yüksek olan antibiyotikler ise dokulara iyi dağılır, serum düzeyi düşük



FARMAKOKİNETİK

- METABOLİZMA; antibiyotiğin vücutta başka bir kimyasal bileşeye dönüştürülmesi
 - Karaciğer
 - metabolitlerin antimikrobiyal aktivitesi olabilir ya da olmayabilir
 - kloramfenikol, klindamisin, metronidazol, tetrasiklin, eritromisin gibi karaciğerde metabolize olan antibiyotikler ağır karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalı



FARMAKOKİNETİK

- ATILIM; antibiyotiğin direkt olarak aktif formunda veya metabolize olduktan sonra metabolit formunda vücuttan uzaklaştırılması
 - böbrek disfonksiyonu olan hastalarda
 - konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotikleri konsantrasyonla oynamadan fakat doz zamanlamasıyla oynayarak ve doz aralığını uzatarak vermek
 - zamana bağlı etki gösteren antibiyotikleri ise doz zamanlamasıyla oynamadan, aynı doz aralıklarında fakat konsantrasyonu düşürerek uygulamak



FARMAKOKİNETİK

- Hemodiyalizde moleküler ağırlığı 500Da'a kadar olan
- Hemofiltrasyonda ise >500Da moleküler ağırlıklı antibiyotikler daha yüksek oranda elimine olur
- Glikopeptid klirensi hemodiyaliz hastasında değişmez, ilaç serum düzeyi etkilenmez ama hemofiltrasyonda hastada klirens daha yüksek



FARMAKODİNAMİ

- Hastaya antibiyotik verilışinden sonra geçen zamana ve antibiyotiğin vücuttaki değişen konsantrasyonuna bağlı olarak enfeksiyon bölgesinde değişen antimikrobiyal etkiyi inceler
- Ortak veri antibiyotiğin MİK değeridir.
- MİK değerine bağlı olarak farmakodinami çalışmalarının tümünde kullanılan, tayin edici üç parametre;
 - serum antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı süre $T > MİK$
 - serum maksimum antibiyotik konsantrasyonunun MİK'e oranı (Tepe konsantrasyonu/MİK, $C_{max}/MİK$)
 - 24 saatlik serum antibiyotik konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın MİK'e oranı ($AUC/MİK$)



FİRMAKODİNAMI

ZAMANA BAĞLI ETKİ

- ❑ Beta laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler), çoğu makrolidler, klindamisin, tetrasiklinler, linezolid, glikopeptidler, flukonazol
- ❑ Maksimum öldürme MİK'in 4-5 katı doz konsantrasyonuyla elde edilir
- ❑ Bu konsantrasyondan sonra doz ne kadar artırılırsa artırılсын değişiklik olmaz
- ❑ Bu antibiyotiklerin uygulanmasında serum konsantrasyonunun, MİK değerinin üzerinde kaldığı süre ($T > MİK$) ne kadar uzunsa etkinlik o kadar yüksek olur
- ❑ Genel olarak iki doz arasındaki zamanın en az %40-50'si etkili süre olarak kabul edilir.



FARMAKODİNAMİ

KONSANTRASYONA BAĞLI ETKİ

- ❑ Florokinolonlar, aminoglikozidler, ketolidler, azitromisin, daptomisin, metronidazol, amfoterisin B
 - ❑ Enfeksiyon bölgesinde bu antibiyotiklerin konsantrasyonu ne kadar yükselirse öldürme gücü de o kadar yükselir.
 - ❑ $C_{max}/MİK \geq 10$
 - ❑ $AUC/MİK \geq 125$
-



POSTANTİBİYOTİK ETKİ

- İlaç konsantrasyonu MİK'in altına düştükten sonra da bir süre daha bakteri üremesinin engellenmesi post antibiyotik etki olarak bilinir.
- Mekanizması;
 - antimikrobiyallerin enfeksiyon bölgesindeki persistansı
 - antimikrobiyalin enfeksiyon bölgesindeki bakterilere letal olmayan etkisi
- Etkisi konsantrasyona bağlı olan antibiyotiklerin güçlü PAE gösterdiği bilinmekte



Antibiyotiğe ait özellikler

- **GÜVENİLİRLİK;** her antibiyotiğin yan etkisi vardır
- Yan etkiler
 - Kabul edilebilir sınırlarda olmalı
 - Daha önceden beklenmeli
 - Ortaya çıktığında ne yapılması gerektiği bilinmeli



Antibiyotiğe ait zellikler

- **UYGUNLUK**; kullanılması düşünülen antibiyotik her hasta için uygun olmayabilir
- Bu nedenle her hasta tek başına değerlendirilmeli



Antibiyotiğe ait zellikler

- **MALİYET**; kutu maliyetinden ziyade tedavi maliyeti değerlendirilmeli
-



Antibiyotiğe ait özellikler

- ❑ **VERİLİŞ YOLU VE SÜRESİ;** antibiyotikler parenteral (iv,im) ve oral yolla verilir
- ❑ İv tedavi hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda veya ciddi enfeksiyonlarda uygulanmalı
- ❑ Hızlı enjeksiyonla oluşabilecek toksik reaksiyonları azaltmak için infüzyon --- vankomisin
- ❑ Bazı antibiyotikler (AG) günde tek doz verilmesiyle hem etkinliklerini arttırır hem de yan etki oranını azaltır



Antibiyotiğe ait özellikler

- Uzun yarı ömürlü ajanlar günde bir kez verilebilir; azitromisin, teikoplanin, seftriakson
- İv tedavi, bir enfeksiyonu tedavi etmesi için gerektiği düşünülen sürece uygulanır.
 - menenjit tedavi boyunca iv olarak tedavi edilmeli
 - solunum sistemi, abdominal ve jinekolojik enfeksiyonlarda kritik dönem geçtikten sonra im veya oral tedaviye geçilebilir (ARDAŞIK TEDAVİ)



Antibiyotiğe ait özellikler

- Hastalara ilaç ne kadar az dozda verilirse tedaviye o kadar çok uyar
- Hasta uyumu antimikrobiyal tedavide etkin bir sonuç elde etmek için oldukça önemlidir
- Oral ilaçların absorpsiyonu, yemek ya da diğer ajanlarla beraber alındığında değişebildiği için, reçete ederken bu durum hastaya söylenmeli



Antibiyotiğe ait özellikler

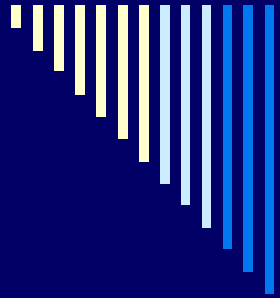
□ TEDAVİ DOZU VE DOZ ARALIĞI;

- Optimal fayda sağlanabilmesi için uygun dozda verilmesi gerekir
- Yarılanma ömrü;
 - bir saatin altında olanlar 6 saatte bir (ampisilin, kristalize penisilin)
 - üç-yedi saat olanlar 12 saatte bir
 - sekiz saat olanlar günde tek doz (azitromisin, seftriakson)
- Doz aralığı azaldıkça hasta uyumu artmakta



Kombinasyona gerek olup olmadığının belirlenmesi

- Konakçı savunma mekanizmalarının normal olduğu kişilerde çoğu enfeksiyon tek antimikrobiyal ajanla tedavi edilebilir
- Kombine antibiyotik kullanımı gereğinden sık başvuru olan, zararlı sonuçları olabilen yaygın bir uygulama
- Gerekmedikçe kombine antibiyotik kullanımından kaçınılmalı



Kombine antibiyotik kullanımının gerekçeleri

- Antimikrobiyal spektrumu genişletmek
 - polimikrobiyal enfeksiyon
 - nütropenik hastalardaki ciddi enfeksiyonlar
- Bakteriyel direnç gelişmesini önlemek
- Sinerjistik etki elde etmek
- İlaç toksisitesini önlemek

ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE AB GRUPLARI-1

1. Hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler
2. Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler
3. Nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler
4. Folik asit biyosentezini engelleyen antibiyotikler
5. Hücre zarını etkileyen antibiyotikler

ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE AB GRUPLARI-2

1. Hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler

Beta laktam AB (Penisilin, Sefalosporin, monobaktam, karbapenem)

Glikopeptidler

Basitrasin

Fosfomisin

ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE AB GRUPLARI-3

2. Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler

- Aminoglikozidler
- Kloramfenikol
- Tetrasiklinler
- Glisilsiklinler
- Makrolidler
- Ketolidler
- Linkozamidler
- Streptograminler
- Oksazolidinonlar
- Mupirosin
- Fusidik asit

ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE AB GRUPLARI-4

3. Nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler

Kinolonlar

Rifamisinler

Novobiyosin

Sülfonamidler ve trimetoprim

Nitrofuranlar

Nitroimidazoller

ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE AB GRUPLARI- 5

4. Folik asit biyosentezini engelleyen antibiyotikler

Sülfonamidler

Trimetoprim

Dapson

ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE AB GRUPLARI-

6

5. Sitoplazma zarını etkileyen antibiyotikler

Polimisinler ve kolistin

Gramisidin ve tirosidin



ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ

- Hücredeki antibiyotik miktarının azaltılması
 - Dış memebran geçirgenliğinin azaltılması
 - İç membrandan geçişin engellenmesi
 - Aktif atım pompası ile olabilir
 - İlacın hedefinde değişiklik oluşturulması
 - Mutasyon ile
 - Enzimatik değişiklik ile oluşabilir
 - Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi
 - Antimikrobik ilaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması
-

Newsweek

May 24, 2010

\$5.99

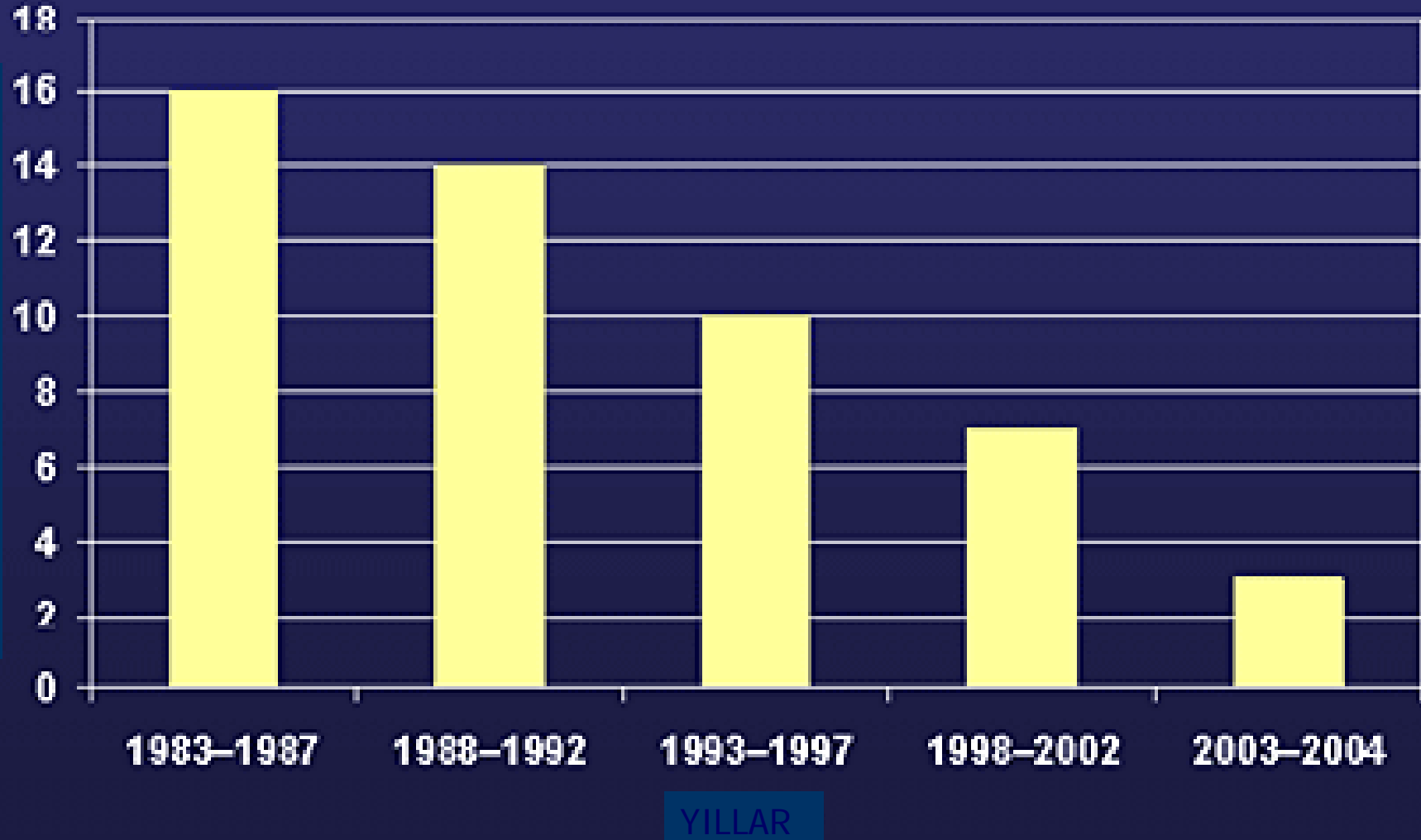
ANTIBIOTICS

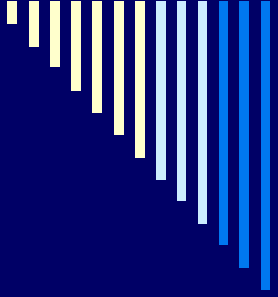
THE END OF MIRACLE DRUGS?

WARNING
NO LONGER
EFFECTIVE
AGAINST
KILLER
BUGS



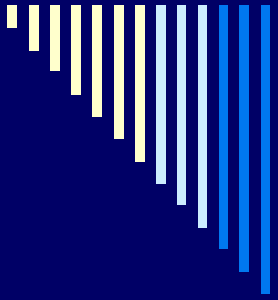
YENİ ANTİMİKROBİYAL AJANLAR





SONUÇ

ANTİBİYOTİKLERİ DOĞRU
ENDİKASYONDA, DOĞRU ZAMANDA,
DOĞRU SÜREDE, DOĞRU DOZDA
UYGULAMALIYIZ.



tesekkür ederim

