

BETA-LAKTAM DIŐI ANTİBİYOTİKLER

(1 Ders)

Prof.Dr Sercan ULUSOY

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel.3734538 e-mail: ulusoy@med.ege.edu.tr

Bu derse girmeden önce bilinmesi gerekenler

1. Beta-laktam dıŐı antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve bakterilerde bu antibiyotiklere karşı direnç gelişim mekanizmaları
2. Beta-laktam dıŐı antibiyotiklerin sınıflandırılması ve etki spektrumları

Amac

Enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan beta-laktam dıŐı antibiyotiklere iliŐkin klinik kullanım özellikleri konusunda bilgi kazandırmak

“Betalaktamlar dıŐındaki antibiyotikler” dersine iliŐkin öğrenim hedefleri

Öğrenci bu dersin sonunda:

- 1) Makrolid grubu antibiyotiklerin etki mekanizmasını ve etki alanlarını tam olarak tanımlayabilecektir.
- 2) Makrolid grubu antibiyotiklerin klinik kullanımdaki beŐ üyesini ve en önemli üç klinik kullanım alanını eksiksiz olarak sayabilecektir.
- 3) Aminoglikozitlerin etki spektrumlarını tam olarak tanımlayabilecek, iki önemli yan etkisini sayabilecektir.
- 4) Kinolonların klinik kullanım alanlarından en az dört tanesini sayabilecek, en önemli yan etkisini aktarabilecektir.
- 5) Glikopeptitlerin klinik kullanımdaki iki üyesini sayabilecek ve klinik kullanım endikasyonlarını tümüyle sayabilecektir.
- 6) Tetrasiklinlerin ampirik olarak kullanılabilceği iki önemli ampirik kullanım alanı sayılabilecektir.
- 7) Atipik patojenlere etkinliği olan üç antibiyotik grubunu eksiksiz olarak sayabilecektir.
- 8) Klinik olarak anlamlı antianaerop etkinliği olan antibiyotiklerden en az dört tanesini sayabilecektir.
- 9) Üriner sistem infeksiyonlarında kullanım endikasyonu olan antibiyotiklerden en az dört tanesini sayabilecektir.
- 10) Klinik olarak anlamlı antipseudomonal etkinliği olan antibiyotiklerden en az beŐ tanesini tanımlayabilecektir.

Ders içeriği

MAKROLİDLER

Makrolidlerin prototipi eritromisindir. Eritromisinin asit ortamda inaktive olması nedeniyle mide asidine dayanıklı ve daha iyi farmakokinetik özellikleri olan yeni makrolid türevleri geliştirilmiştir. Makrolidler, bakteri ribozomunun 50 S altbirimine bağlanarak protein sentezini önler. Mikroorganizmanın türüne, konsantrasyona bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisid etkili gösterirler .

Etki spektrumu:

Eritromisin ve yeni makrolidlerin etki spektrumu birbirine benzer. Streptokok ve pnömokoklara, metisiline dirençli kökenler dışında stafilokoklara oldukça etkilidir. Gram-pozitif basiller makrolidlerin etki spektrumu içindedir. *H influenzae*'nın eritromisine direnç oranları oldukça yüksektir. Azitromisin ve klaritromisinin *Haemophilus* türlerine etkinliği eritromisinden daha iyidir. *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*'ya, *Mycoplasma*, *Ureoplasma*, *Chlamydia*'lara karşı aktiviteleri yüksektir. Enterik basillere önemli bir etkinlikleri yoktur. Makrolidler gram-pozitif ve gram-negatif anaerop basillerin büyük çoğunluğına etkilidir. Spiramisin *Toxoplasma gondii* ve *Criptosporidium*'a olan etkisi ile diğer makrolidlerden ayrılır.

Farmakolojik özellikler:

BOS dışında tüm doku ve sıvılara dağılımı iyidir; plasentaya ve anne sütüne geçer. Polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar içinde birikir. Yeni makrolid preparatlarının farmakolojik özellikleri eritromisinden üstündür. Roksitromisin en yüksek serum konsantrasyonu oluşturan makroliddir. Klaritromisinin gastrointestinal sistem absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmez. Azitromisin doku penetrasyonu ve dokularda birikme özelliği en fazla olan makroliddir. Dokulardan kana geri salınma özelliği ile yarı ömrü çok uzundur. Ağız yolu ile kullanımdan 48 saat sonra hemen tüm dokulardaki yoğunluk terapötik düzeydedir. Makrolidler karaciğerde metabolize olduktan sonra büyük kısmı safra ile atılır. İdrar yolu ile ekskresyon minimal olup, böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur .

Klinik kullanım:

Üst solunum yolu infeksiyonları ve ağız içi, dişeti infeksiyonlarında penisilin allerjisi olan hastalar için en uygun seçenek makrolidlerdir. Boğmaca tedavisi ve profilaksisinde ilk seçenek eritromisindir.

Klaritromisin ve azitromisin *H influenzae*'ya karşı en etkili makrolidlerdir. Bu ajanların doku konsantrasyonları da çok yüksektir. Bu özellikleri ile sinüzit ve otit tedavisinde eritromisinden daha etkilidirler. Azitromisin dokularda birikme özelliği ile odontojen infeksiyonlarda kısa süreli (üç gün) tedavide başarılıdır.

Toplum kökenli pnömonilerde empirik tedavide eritromisin en yaygın olarak kullanılmış bir antibiyotiktir. Makrolidler bu hastalarda major etkenler olan *S pneumoniae*, *H influenzae* ve *M catarrhalis*'e olan etkinliği yanında atipik etkenlerin tümünü etki spektrumu içine almasıyla tedavideki yerini korumaktadır.

Makrolidler erizipel, selülit, ektima, lenfanjit, impetigo gibi stafilokok infeksiyonlarında kullanılabilir.

Cinsel temasla bulaşan hastalıklar da makrolid kullanım endikasyonları arasındadır. Non-gonokoksik üretrit ve servisitte, genital ülserlerde makrolid tedavisi başarılıdır. *Neisseria meningitidis*, *S pneumoniae*, *L monocytogenes* gibi meninjit etkenlerine karşı in-vitro etkili olsa da diğer dokuların aksine BOS'na geçemedikleri için makrolidler meninjit tedavisinde kullanılmaz. Metisiline dirençli stafilokok kökenlerinde makrolidlere direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle nozokomiyal stafilokok infeksiyonları için makrolidler uygun bir empirik tedavi seçeneği değildir .

Yan etkiler ve ilaç etkileşimleri:

En sık yan etki bulantı, kusma, diyare, epigastrik ağrı gibi gastrointestinal yakınmalardır. Özellikle eritromisin ile görülen bir yan etki olan kolestatik hepatit, tedavinin kesilmesi ile birkaç günde normale döner. Eritromisin ergot alkaloidleri, karbamazepin ve teofilin serum düzeyini artırır. Digoksin emilimini artırarak serum düzeyini yükseltir. Roksitromisin, azitromisin, klaritromisin ve spiramisinde bu tür etkileşimler gözlenirse de ergot alkaloidleri ile birlikte kullanmamak, digoksin ile birlikte kullanımda dikkatli olmak gereklidir

KETOLİTLER

Makrolit molekülündeki bazı modifikasyonlar ile elde edilen yeni bir gruptur. Bu gruptaki tek üye olan telitromisin, solunum yolu patojenlerine makrolitlere göre daha iyi bir etkinliğe sahiptir. Direnç gelişme riskinin daha düşük olması, günde tek doz kullanım gibi avantajları ile solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde etkili bir seçenektir.

LİNZOLİTLER

Bu grupta linkomisin ve klindamisin bulunur. Etki mekanizması makrolidler ile aynıdır. Linkozamidlerin etki spektrumu içine stafilokoklar, streptokoklar ve anaerob bakteriler girmektedir. Ağız yolundan iyi emilirler . Akciğer, karaciğer, safra, kemik, eklem ve prostat dokusuna geçişleri iyidir. Plasentadan geçer; kan beyin bariyerini inflamasyon varlığında bile

geçemezler. % 10'u değişmeden idrarla, geri kalanı karaciğerde metabolize olduktan sonra idrar ve safra ile atılır .Linkozamidlerin ilk seçenek olarak kullanıldığı tek indikasyon anaerobik infeksiyonlardır. *Toxoplasma* infeksiyonlarında primetamin ile, *P carinii* infesiyonunda primakin ile birlikte kullanılır . En sık grlen yan etki bulantı, kusma ve ishaldir. En önemli yan etki ise psdodembranz enterokolittir. % 1-10 oranlarında görüldüğü bildirilmektedir .

KİNOLONLAR

Kinolonlar sentetik yapıda antimikrobiyallerdir. İlk bulunan kinolon olan nalidiksik asitin; antimikrobiyal etkinliği kısıtlıdır, doku penetrasyonu yetersizdir, terapötik doku düzeylerine ancak toksik dozlarda ulaşılabılır ve bu ajana karşı bakterilerde hızla direnç gelişir. Nalidiksik asit bu nedenlerle üriner sistem infeksiyonları dışında kullanım alanı bulamamıştır.

Kinolon halkasının 6. pozisyonuna flor atomu eklenmesiyle elde edilen türevler florokinolon olarak adlandırılır. Florokinolonlar geniş etki spektrumları, gastrointestinal sistemden emilimlerinin iyi olması, ciddi yan etkilere neden olmamaları nedeniyle klinik kullanımda önemli bir yer edinmiş antimikrobiyallerdir .

Etki mekanizması:

Temel etki mekanizması bakteri DNA-giraz enziminin inhibisyonudur. DNA-giraz enzimi bakteri kromozomunun süpersarmal oluşumunu sağlayan, topoizomerazlar sınıfına ait (topoizomeraz II) bir enzimdir.

Antimikrobiyal etkinlik:

Kinolonlar etki spektrumları dikkate alınarak  grupta sınıflandırılırlar.

1.kuşak: Sadece enterik basillere etkili, klinik kullanımı üriner sistem infeksiyonu ile kısıtlı olanlar. (Nalidiksik asit,oksolinik asit,pipedimik asit). Günümüzde kullanımları yoktur.

2.kuşak: Enterik basiller, *Pseudomonas aeruginosa*, stafilokoklara değişik düzeylerde etkili olanlar. Bu gruptaki kinolonların streptokoklara etkisi sınırlıdır; enterokoklara ve anaerop bakterilere etkileri pratik olarak yoktur.(Ofloksasin, siprofloksasin,pefloksasin,norfloksasin) Siprofloksasinin antipsödomonal etkinliği diğerlerine göre belirgin olarak daha yüksektir.

3.kuşak: Gram-negatif etkinliğin yanısıra gram-pozitif bakterilere de güçlü etkili olanlar. Bu grupta başta önemli bir solunum yolu patojeni *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere streptokoklara ayrıca anaerop bakterilere de etkili olan türevler bulunur. Bunlardan levofloksasin ve moksifloksasin ülkemizde bulunmaktadır.

Farmakoloji:

Tüm florokinolonların gastrointestinal sistemden emilimi iyidir.. Birkaçı dışında biyoyararlanımları % 80'in üzerindedir. Oral kullanım ile birçok doku ve vücut sıvısında

linik etkinlik sağlayacak düzeylere ulaşır. Kinolonların doku penetrasyonu çok iyidir; hücre içine kolaylıkla girer. Akciğer, karaciğer, uterus, kemik başta olmak üzere dokularda serum düzeyinin çok üstünde doku ve vücut sıvısı düzeyleri oluşturur. BOS'na geçişleri çok iyi değildir.

Eliminasyon yarı ömrü günde tek ya da iki doz uygulamaya yetecek kadar uzundur. Değişik oranlarda aktif veya inaktif metabolit şeklinde böbreklerle atılırlar. Pefloksasin ve moksifloksasinin idrarla atılımı daha azdır. Kinolon kullanılan böbrek yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerekli olabilir. Siprofloksasin, norfloksasin, için ancak ileri derecede yetmezlik söz konusu ise (kreatinin klirensi 20-30 ml/dk) doz ayarlamasına gerek vardır. Pefloksasin büyük ölçüde metabolize olduğu için böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.

Kinolonların Klinik Kullanımları

a) Üriner sistem infeksiyonları:

Florokinolonlar komplikasyonsuz üriner sistem infeksiyonlarında çok etkilidir. Standart kısa süreli ve tek doz tedavi ile başarılı sonuçlar alınır. Komplike üriner sistem infeksiyonlarında oral kinolon tedavisinin etkinliği en azından parenteral β -laktam ya da aminoglikozid uygulamasına eşdeğerdedir.

b) Cinsel yolla bulaşan hastalıklar:

Florokinolonların tümü tek doz oral kullanım ile komplikasyonsuz gonore tedavisinde tam iyileşme sağlar. *Chlamydia* infeksiyonlarında yedi günlük kinolon tedavisinin doksisisiklin ile tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

c) Gastrointestinal sistem infeksiyonları:

Enteropatojen *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Vibrio* türlerine etkili antimikrobikler olarak kinolonlar bu tür infeksiyonların tedavisinde önemli bir yer tutar.

d) Deri-yumuşak doku infeksiyonları:

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları çoğunlukla gram-pozitif bakteriler ile gelişir. İkinci kuşak florokinolonlarda streptokoklara etkinlik sınırlıdır ve MRSA kökenlerinde direnç oranları çok yüksektir. Diyabetik ayak infeksiyonları çoğu kez anaerob bakterilerin de rol aldığı mikst infeksiyonlardır. İkinci kuşak florokinolonlar anaerob bakterilere etkili değildir. Bu infeksiyonların ampirik tedavisinde bu ajanlar tek başına kullanılmaz. Üçüncü kuşak florokinolonların bu indikasyonlarda başarılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

e) Osteomyelit:

Florokinolonlar gram-negatif basillerin etken olduğu ve polimikrobiyal osteomyelit tedavisinde önemli yeri olan ilaçlardır.

f) Solunum yolu infeksiyonları:

Toplum kökenli pnömonilerde olası etkenler; *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, ve atipik pnömoni etkenleri *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* florokinolonların etki spektrumu içinde yer alır. Yeni kinolonlar, en sık rastlanan toplumsal pnömoni etkeni pnömokoklara da etkilidir.

Antimikrobiyal etki spektrumları ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle florokinolonlar, özellikle yeni türevler toplum kökenli pnömoniler ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularında akut infeksiyon alevlenmelerinde güvenle kullanılabilen ajanlardır .

Kinolonların kullanılmaması gereken durumlar:

Akut tonsillitte kinolonların kullanım endikasyonu yoktur. Her ne kadar yeni kinolon türevleri streptokoklara etkili ise de A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonları için kinolonlardan daha uygun tedavi seçenekleri öncelikle düşünölmelidir. Sinüzit ve otitis media olgularında, ancak pnömokoklarda penisilin direnç oranlarının yüksek olduğu toplumlar için kinolon tedavisi önerilebilir. Kinolonlar 16 yaşın altında kullanılmamalıdır. Hayvan modellerinde kartilaj harabiyetine neden olduğu bildirilmiştir. Gebelerde ve emziren annelerde kinolonlar kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezlikli olgularda kinolonların çoğunda doz ayarlaması gerekir. Karaciğer yetmezliğinde pefloksasin, enoksasin, siprofloksasin ve norfloksasin dozlarında değışiklik yapılması gerekebilir .

Yan etkiler:

En sık rastlanan yan etki gastrointestinal sistem üzerinedir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare görölebilir. İkinci sıklıkta santral sinir sistemi yan etkileri görölür. Özellikle nonsteroid antienflamatuvarlarla birlikte kullanıldığında uykusuzluk, başağrısı, baş dönmesi, konsantrasyonda azalma gibi belirtiler görölür. Hipersensitivite reaksiyonları %1-3 oranında bildirilmiştir. En sık deri lezyonları görölür. Anafilaktik reaksiyon oldukça nadirdir. Bazı kinolonların kullanımı sırasında fotosensitivite ortaya çıkabilir. Deney hayvanlarında görölen kartilaj toksisitesi nedeniyle kinolonlar çocuklarda kullanılmaz.

AMİNOGLİKOZİDLER

Aminosiklitol halkası ve buna glikozid bağları ile bağlanmış aminoşekerlerden oluşur. Farklı aminoglikozid (AG) moleküllerinde aminoşeker gruplarının yapı ve sayısında değışiklikler vardır.

Streptomisin, kanamisin, tobramisin *Streptomyces* türlerinden; gentamisin *Micromonospora* türlerinden elde edilir. Amikasin ve netilmisin semisentetik türevlerdir. İsepamisin ülkemizde de bulunan daha yeni bir aminoglikozittir. Bu grup antibiyotikler bakteri ribozomunun 30 S bölgesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler .

Etki spetkrumu:

Enterik basiller, *Acinetobacter* türleri, *P aeruginosa* başta olmak üzere aerop gram negatif basillere etkilidirler. *Stenotrophomonas maltophilia* genellikle amikasine duyarlıdır. Amikasin, *H influenzae* ve *Neisseria* türlerine de diğer aminoglikozidlerden daha etkilidir. Gram-pozitif basillerden aminoglikozidlerin etki spektrumu içinde yer alan tek grup stafilokoklardır. Enterokoklar AG'lerin yüksek konsantrasyonları ile inaktive olur. Enterokok infeksiyonlarında tek başına AG kullanılması ile klinik etkinlik sağlanamaz. Penisilin (ya da ampisilin veya amoksisilin) ve glikopeptidlerin hücre duvarı sentezini bozması ile bakteri hücrelerine girebilen aminoglikozid miktarı artar. Bu iki grubun aminoglikozidlerle kombinasyonu ile elde edilen sinerjistik etki enterokoklarda bakterisidal etkinlik için gereklidir. AG'lere yüksek düzey direnç gelişen enterokoklarda sinerjistik etki ortadan kalkar. Streptomisin, amikasin ve kanamisin mikobakterilere etkilidir .

Farmakolojik özellikler:

AG'ler sindirim kanalından emilmez. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'na, göz içi sıvılara, streptomisin dışındakiler safraya geçmez. Metabolize olmadan idrarla atılır. İdrar konsantrasyonları serumdakinin 80-100 katına ulaşır. Plevra, sinovya, perikard, periton sıvılarına terapötik düzeylere ulaşacak yoğunlukta geçer. Akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonlara çıkar, ancak bronş sekresyonlarında asit pH nedeniyle etkinlikleri düşüktür.

İn-vitro olarak beta-laktam antibiyotiklerle geçimsizdir, aynı sıvı içinde verilmemelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda AG'in hepsi için doz ayarlaması gereklidir. Kritik hastalarda tedavi serum düzeyleri izlenerek sürdürülmelidir. AG'ler nefrotoksik etkisi olan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır .

Klinik Kullanım:

Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında tek başına veya kombinasyonlar içinde kullanılabilir. AG'lerin hücre duvarına etkili ajanlarla sinerjistik etkisi önemli özelliklerinden biridir. Duyarlı bakterilerle oluşan alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilir. Febril nötropenide AG'lerden biri ve antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotik kombinasyonu en yaygın kullanılan tedavi rejimlerinden biridir. Streptokok veya enterokok endokarditlerinde penisilin+aminoglikozid kombinasyonu kullanılır. Aminoglikozidler anaerob bakteri infeksiyonlarında etkisizdir .

Yan etkiler:

Aminoglikozidlerin tümü nefrotoksiktir. İlacın dozu ve tedavi süresi, hastanın yaşı, böbrek fonksiyonları ve beraberinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak nefrotoksisite görülme riski değişir. Gentamisin diğerlerinden daha fazla nefrotoksiktir. İkinci önemli toksik etki ototoksisitedir. Hem vestibüler hem de koklear toksik etkiler kalıcıdır. Streptomisin ve gentamisin daha çok vestibüler, kanamisin ve amikasin daha çok işitme fonksiyonlarını etkiler. Netilmisinin ototoksik etkisi diğerlerinden daha azdır. Aminoglikozid kullanan kişilerde seyrek olarak deri döküntüleri, ürtiker ile beliren hipersensitivite reaksiyonları, nöromusküler blokaj, nötropeni, diyare, tremor gibi yan etkiler ortaya çıkabilir .

GLİKOPEPTİDLER

Sadece gram-pozitif bakterilere etkili olan, aerop ve anaerop gram-negatiflere etki göstermeyen antibiyotiklerdir. Grubun ilk temsilcisi 1956 yılında kullanıma giren vankomisindir. Teikoplanin, yapısal olarak ve antimikrobiyal etkinlik olarak vankomisine benzeyen; daha iyi farmakolojik özellikleri ve güvenlik profili ile alternatif olan yeni bir glikopeptid antibiyotiktir. Glikopeptidler bakteri hücre duvarı sentezini önleyerek etki gösterirler. Büyük molekül yapısı nedeniyle lipid dış membrandan geçemediği için gram-negatif bakterilere etki etmez. Terapötik dozlarda enterokoklara karşı bakteriyostatik, etki spektrumunda yer alan diğer bakterilere karşı bakterisidal etkilidir .

Etki spektrumu:

Glikopeptidler metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilokoklara, streptokoklara, enterokoklara, *Corynebacterium jeikeum* dahil olmak üzere difteroid basillere, *Listeria monocytogenes*'e, *Clostridium* türlerine, anaerop gram-pozitif koklara etkilidir. Teikoplanin'in koagülaz negatif stafilokoklara etkinliği vankomisinden daha azdır. Buna karşılık enterokok kökenlerine teikoplanin, vankomisinden daha etkilidir.

Farmakoloji:

Glikopeptidler gastrointestinal sistemden emilmez. Vankomisin İV infüzyon şeklinde, teikoplanin hem İV yoldan bolus tarzında, hem de İM yoldan kullanılır. İntramusküler uygulanan teikoplaninin biyoyararlanımı % 90'dır. Birçok dokuya penetrasyonları yeterlidir. Standart dozlarda akciğer, karaciğer, safra, kalp, böbrekler, sinovya-eklemler, kemik, periton sıvısında terapötik düzeylere ulaşırlar.

Vankomisinin serum yarı ömrü 6 saattir. Her 6 saatte bir 500 mg veya 12 saat ara ile 1 g dozda uygulanır. Teikoplaninin yarı ömrü doza bağlı olarak değişmek üzere 40-70 saattir. Günde tek doz uygulanabilir. Vankomisinin tamamına yakını glomerüler filtrasyonla böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda karaciğerde kısmen metabolize olur.

Teikoplaninin yaklaşık % 5'i karaciğerde metabolize olur. Asıl ekskresyon yolu böbreklerdir. Böbrek yetmezliğinde her iki ilaç için de doz ayarlaması gereklidir .

Klinik kullanım:

Glikopeptidlerin en önemli kullanım alanı metisiline dirençli stafilokokların etken olduğu ciddi infeksiyonlardır. Streptokok, enterokok ve stafilokok endokarditleri, glikopeptidlerin başlıca endikasyonları arasındadır. Ortopedik ve kardiyak implant cerrahisi stafilokok infeksiyonlarının sık görüldüğü girişimler olduğu için bu olgularda gelişen infeksiyonların standart ampirik tedavi rejimlerinde glikopeptidler yer alır. Gram-negatif bakterilerin de infeksiyon etkenleri arasında bulunması olasılığı nedeniyle ve enterokoklarda bakterisidal aktiviteyi sağlamak amacıyla aminoglikozidler ile kombine tedavi önerilir. Kateter infeksiyonlarının ampirik tedavisinde tek başlarına veya aminoglikozidler ya da aztreonam ile birarada kullanılırlar. *Clostridium difficile* ile oluşan psödomembranoz enterokolitin tedavisi amacıyla oral yoldan vankomisin kullanılır. Teikoplaninin de bu endikasyonda eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir .

Metisilin direnç oranlarının yüksek olduğu hastanelerde ortopedik ve kardiyak cerrahi implant olgularında glikopeptidler profilaktik olarak kullanılabilir. Belirtilen durumlar dışında glikopeptidlerin profilakside yeri yoktur. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) kökenlerinin yaygınlaşması amacıyla kullanım uygun endikasyonlar ile sınırlı tutulmalıdır.

Yan etki ve ilaç etkileşimleri:

İlk kullanıma girdiği yıllarda vankomisin ile görülen yan etkilerin, büyük oranda ilacın saflaştırılmasının yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde kullanılan preparatlarda yan etkiler oldukça azalmıştır. Vankomisin uygun dozda ve şekilde kullanıldığında güvenli bir antibiyotik olarak kabul edilebilir. Vankomisin infüzyonu sırasında, özellikle hızlı verildiğinde yüz, boyun ve gövdenin üst tarafından başlayan deride kızarma şeklinde ortaya çıkan kırmızı boyun (red neck) sendromu görülebilir. Doza ve veriliş hızına bağlıdır. Deri bulguları yanında üşüme-titreme, ateş görülebilir. Yüksek doz ve uzun süreli kullanımda, böbrek yetmezlikli olgularda, yaşlılarda ototoksisite görülebilir. Geri dönüşlü veya kalıcı olabilmektedir. Kardiyovasküler kollaps ve kardiyak arrest gibi yan etkiler oldukça enderdir. Yan etkiler teikoplaninde daha az sıklıkta ve daha hafiftir. Glikopeptidler primer nefrotoksik ilaçlar değildir; ancak aminoglikozidler, amfoterisin B, siklosporin, furosemid gibi nefrotoksik etkili ilaçlar ile birarada kullanıldığında dikkatli olunmalıdır .

TRİMETOPRİM – SULFAMETOKSAZOL

Bakteriler, memeli hücrelerinden farklı olarak nükleik asit sentezi için gerekli olan folik asidi kendileri sentez ederler. Sulfonamidler folik asit sentezinin ilk basamağında gerekli bir madde olan para-aminobenzoik asit (PABA) ile benzer yapıdadır. Bir sulfonamid olan sulfametoksazol PABA'den dihidrofolik asit oluşmasını kompetitif olarak inhibe eder. Trimetoprim ise bakterinin dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrofolik asitten tetrahidrofolik asit oluşmasını engeller. Kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) farklı yapıdaki iki antibakteriyel ajanın 1/5 oranındaki kombinasyonudur. Bu kombinasyonun kullanılması bakteri metabolizmasında birbirini izleyen iki basamağın inhibisyonuna neden olur. Sulfametoksazol ve trimetoprim tek başlarına bakteriyostatik etkili iken kombinasyon (TMP+SMX) bakterisidal etkilidir .

Etki spektrumu:

Kotrimoksazol gram-pozitif ve negatif birçok bakteriye karşı etkilidir. Etki spektrumu içine *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* türleri, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *H influenzae*, gonokok ve meningokoklar, stafilokok, pnömokok girmektedir. *P carinii*'ye etkilidir. *P aeruginosa*, A grubu streptokoklar, enterokoklar kotrimoksazole dirençlidir. Anaerob bakterilere etkileri yoktur.

Klinik kullanım:

Duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu kronik ve tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları, akut ve kronik prostatitler, uretritlerin tedavisinde kullanılır. Erişkin ve çocuklarda uzun süreli düşük doz supresyon tedavisi etkili olmaktadır.

Salmonella infeksiyonları (özellikle ampisilin ve kloramfenikole dirençli kökenler) ve taşıyıcılığının tedavisinde etkilidir. *Shigella* ve enterotoksinojen *Escherichia coli* gastroenteritlerinde uygun bir seçenektir. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'ye etkili olması nedeniyle otitis media, sinüzit, bronşitler ve KOAH alevlenmelerinde, toplum kökenli pnömonilerde kullanılabilir. İmmün süprese hastalarda *P carinii* ile oluşan fırsatçı akciğer infeksiyonlarının tedavisinde etkilidir.

Bruselloz, akut ve kronik osteomyelitler, periodontal infeksiyonlar, nokardiyoz, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*'nın etken olduğu nozokomiyal infeksiyonlar kotrimoksazolun endikasyonları arasındadır .

Yan etkiler:

Trimetoprim-sulfametoksazol uzun süreli kullanımda bile iyi tolere edilir. Yan etkiler trimetoprime bağlı olabilirse de genellikle sulfonamide bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık % 3'ünde bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı görülebilir. Yine aynı oranlarda yaygın makülopapüler veya eritem tarzında deri lezyonları görülebilir. Eksfoliyatif

dermatit, Steven-Johnson sendromu gibi ciddi yan etkiler nadir olarak ortaya çıkabilir. Anemi, trombositopeni, nötropeni, kemik iliği aplazisi az görülür. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolize neden olduğundan kullanılması kontrendikedir. Hayvanlarda teratojenik etki saptanmıştır; gebelerde ve emziren annelerde kullanılmamalıdır. Yenidoğan döneminde kernikterus riskini artırır, bu nedenle iki aylıktan küçük çocuklarda kontrendikedir. Böbrek hastalığı olanlarda geçici renal disfonksiyon görülebilir .

TETRASİKLİN

Bu grupta antibakteriyel etkinlikleri aynı ancak lipofilik özellikleri ve buna bağlı olarak yarılanma süreleri farklı olan tetrasiklin türevleri bulunur. Kısa etkililer tetrasiklin ve oksitetrasiklin, uzun etkililer minosiklin ve doksisisiklin en yaygın kullanılan türevlerdir. Tetrasiklinler ribozomun 30 S altbirimine bağlanarak protein sentezini önler. Terapötik konsantrasyonlarda bakteriyostatiktir .

Etki spektrumu

Geniş spektrumlu antimikrobiallardır. Tümünün etki spektrumu aynı olmakla birlikte lipofilik olanlar daha aktiftir. Birçok aerop veya anaerop bakteriye karşı etkili olmakla birlikte direnç oranlarının artması ve alternatif ilaçların geliştirilmesi ile kullanım alanları kısıtlanmıştır. *Brucella*, *Francisella*, *Pasteurella*, *Actinomyces*, *Mycoplasma*, *Ureoplasma*, *Chlamydia* türlerine, spiroket ve riketsiyalara etkilidir.

Farmakoloji

Lipofilik özellikte olan uzun etkili türevlerin (minosiklin ve doksisisiklin) GİS emilimi tama yakındır. Hemen bütün dokulara iyi dağılır. Tetrasiklinlerin BOS'na geçen miktarları terapötik düzeylerin altındadır. Plasentaya ve süte geçer, diş ve kemiklerde birikir. Tetrasiklinler karaciğerde metabolize olur; safrada yüksek yoğunluklara ulaşır. Esas olarak idrarla, daha az oranda dışkı ile atılırlar. Böbrek yetmezliğinde doksisisiklin dışındakilerin yarı ömrü uzar.

Klinik kullanım

Tetrasiklinler geniş etki spektrumları, ucuz ve güvenilir olmaları nedeniyle bazı infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olma özelliklerini korumaktadır. Nongonokoksik üretrit, lenfogradüloza venerum, granüloza inguinale, *Chlamydia*, *Leptospira* ve *Borrelia* infeksiyonları, riketsiyoz tedavisinde tetrasiklinler seçilmelidir. Brusellozda streptomisin veya rifampisin ile kombine edilir. Meningokok taşıyıcılığının eradikasyonunda ve profilaksisinde rifampisine alternatiftir. Alt solunum yolu infeksiyonlarında *Mycoplasma* pnömonisi dışında kullanılmaz .

Yan etki ve ilaç etkileşimleri

En önemli yan etki çocuklarda diş ve kemiklerde birikme sonucu oluşan renk değişikliği ve iskelet gelişiminde duraklamadır. Sekiz yaşın altındaki çocuklarda ve gebelerde kullanılmaz. Absorbsiyonu besinlerden etkilenir. Antasitler, süt ve demir preparatları ile birlikte kullanılmamalıdır .

NİTROİMİDAZOLLER

Önceleri sadece protozoon infeksiyonlarında kullanılan metronidazolun antianaerop etkisi tesadüfen anlaşılmıştır. Bu grupta bulunan ornidazol ve tinidazolun etkinliği ve farmakolojisi metronidazol ile aynıdır. Seknidazol sadece protozoonlara etkilidir .

Nitroimidazoller *Trichomonas*, *Entamoeba*, *Giardia* türlerine; metronidazol ornidazol, tinidazol bunların yanında anaerop bakterilerin çoğuna etkilidir. Duyarlı bakterilerde zaman içinde metronidazole direnç gelişmediği bildirilmiştir. Aerop bakterilere, *Actinomyces*, *Propionibacterium* türlerine etkili değildir .

Gastrointestinal sistemden çok iyi emilir. Biyoyararlanımları çok yüksektir. Tüm vücut sıvılarına ve dokulara dağılır. Karaciğerde metabolize olur. Aktif halde veya metabolitler halinde % 60-80'i idrar ile; % 15 kadarı safra ile atılır. Karaciğer yetmezliğinde ve ileri derecede böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir .

Klinik kullanım:

Kolon ve genital kanal florasından kaynaklanan intraabdominal ve pelvik infeksiyonlarda kullanılır. Anaerop intrakraniyal infeksiyonlarda, beyin abselerinde ilk seçenek ilaçlardır. Anaeroplara bağlı bakteremi, endokardit, kemik eklem infeksiyonlarında, gingivostomatitlerde ve periodontitlerde son derece etkilidir. *Clostridium difficile* ile oluşan psödomembranöz enterokolit tedavisinde vankomisinden daha ekonomik olduğu için ayrıca enterokoklarda vankomisine dirençli kökenlerin yaygınlaşmasını önlemek amacıyla metronidazol tercih edilmelidir. Anaerop infeksiyonlar genellikle mikst etkenli olduğundan daima aerop bakterilere etkili bir antimikrobiyal ile, sıklıkla aminoglikozidler ile kombine kullanılır.

Yukarıda sayılan protozoonlar ile oluşan infeksiyonlar nitroimidazollerin kullanım endikasyonları arasındadır .

Yan etki ve ilaç etkileşimleri:

Yan etki görülme sıklığı azdır; metronidazolde diğerlerinden daha azdır. Bulantı, kusma, diyare, oral kandidiyazis, psödomembranöz enterokoit görülebilir.

Yapısal olarak disulfirama benzediği için nitroimidazol kullanan hastaların alkol almaması önerilir. Kumadinin antikoagulan etkisini artırır. Simetidin ile birlikte alındığında nitroimidazollerin metabolizması yavaşlar ve yan etkiler artar).

