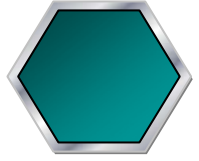


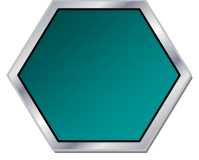
Diyabetik Hastada Antibiyotik Kullanımı

Dr. Selda Sayın Kutlu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

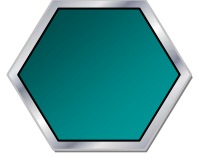
Diyabet ve infeksiyon



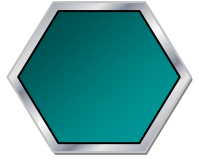
Yumuşak doku infeksiyonları



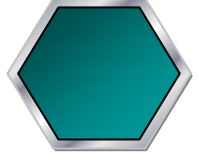
Malign otitis eksterna



Üriner sistem infeksiyonları

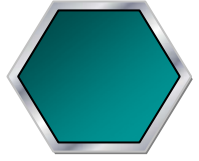


Amfizematöz kolesistit

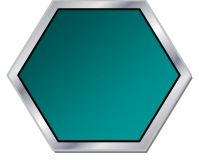


Mukormikoz

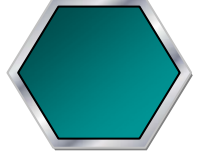
Antimikrobiyal Tedavi Başarısı



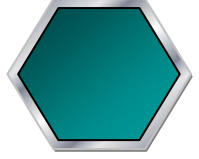
İlaçların farmakokinetik değişiklikleri



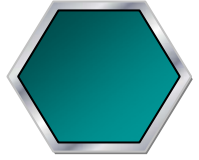
İlaçların farmakodinamik değişiklikleri



İlaç yan etkileri ve etkileşimleri



Antibiyotik direnci



Diyabete bağlı komplikasyonlar

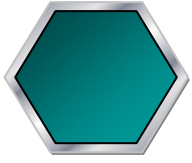
Emilim

Dağılımı

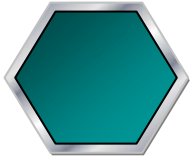
Metabolizması ve atılımı

**Farmakokinetik
değişiklikler**

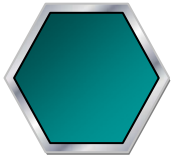
İlaçların emilimi



Gastroparezi



Hiperглиsemi



GIS'in mikrovasküler değişiklikleri

Diyabetli hastalarda *Helicobacter pylori* eradikasyon oranları

Tip 1 diyabetli hastalarda
H. pylori eradikasyon oranı %65
iken, diyabetik olmayan hastalarda
%92 olarak bulunmuştur ($p < 0.002$)

Gasbarrini A, et al. *Eur J Gastroenterol
Hepatol* 1999;11:713-6

Tip II diyabetli hastalarda
H. pylori eradikasyon oranı %50
iken, diyabeti olmayan hastalarda
%85 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$)

Sargin M, et al. *World J Gastroenterol*
2003;9:1126-8

Helicobacter pylori

Eradiasyonda başarısızlık



Helicobacter pylori tedavi rejimleri

Tip 1 diyabetli hastalarda Hp eradikasyonu 3'lü rejimi kullanıldığında %62, dörtlü rejimi kullanıldığında ise, %88 olarak saptanmıştır

Gasbarrini A, et al. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:260-3

Diyabet ve tüberküloz

Tüberkülozlu hastaların %14.8'inde DM tanısı konmuş. Tedavinin ikinci ayından sonra DM'li hastalarda balgamın mikroskopik incelemesinde daha yüksek oranda pozitiflik görülmüştür (%18.1/%10). Altı ay sonra DM'li hastalarda balgam örneklerin kültüründe %22.2'sinde pozitiflik saptanmıştır (odd ratio: 7.65, p=0.004).

Alisjahbana B, et al. *Clin Infect Dis* 2007;45(4):428-35

Diyabet ve tüberküloz



Exposure to Rifampicin Is Strongly Reduced in Patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes

Hanneke M. J. Nijland,¹ Rovina Ruslami,⁴ Janneke E. Stalenhoef,² Erni J. Nelwan,⁵ Bacht Alisjahbana,³ Ron H. H. Nelwan,⁵ Andre J. A. M. van der Ven,² Halim Danusantoso,⁶ Rob E. Aarnoutse,¹ and Reinout van Crevel²

Departments of ¹Clinical Pharmacy and ²Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ³Department of Internal Medicine, Hasan Sadikin Hospital, and ⁴Department of Pharmacology, Medical Faculty, University of Padjadjaran, Bandung, and ⁵Division of Tropical Medicine and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Indonesia, and ⁶Indonesian Tuberculosis Control Association, Jakarta Branch, Jakarta, Indonesia

CID 2006;43 (1 October) • Nijland et al.

Tüberkülozlu diyabetik hastalarda ortalama rifampisin plazma düzeyinin diyabeti olmayan hastalara göre %53 daha düşük saptanmıştır.

Rifampisin C maxı ≥ 8 mg/L; diyabetik hastaların %6'sında diyabetik olmayanların %47'sinde sağlanmış

Düşük rifampisin düzeyi

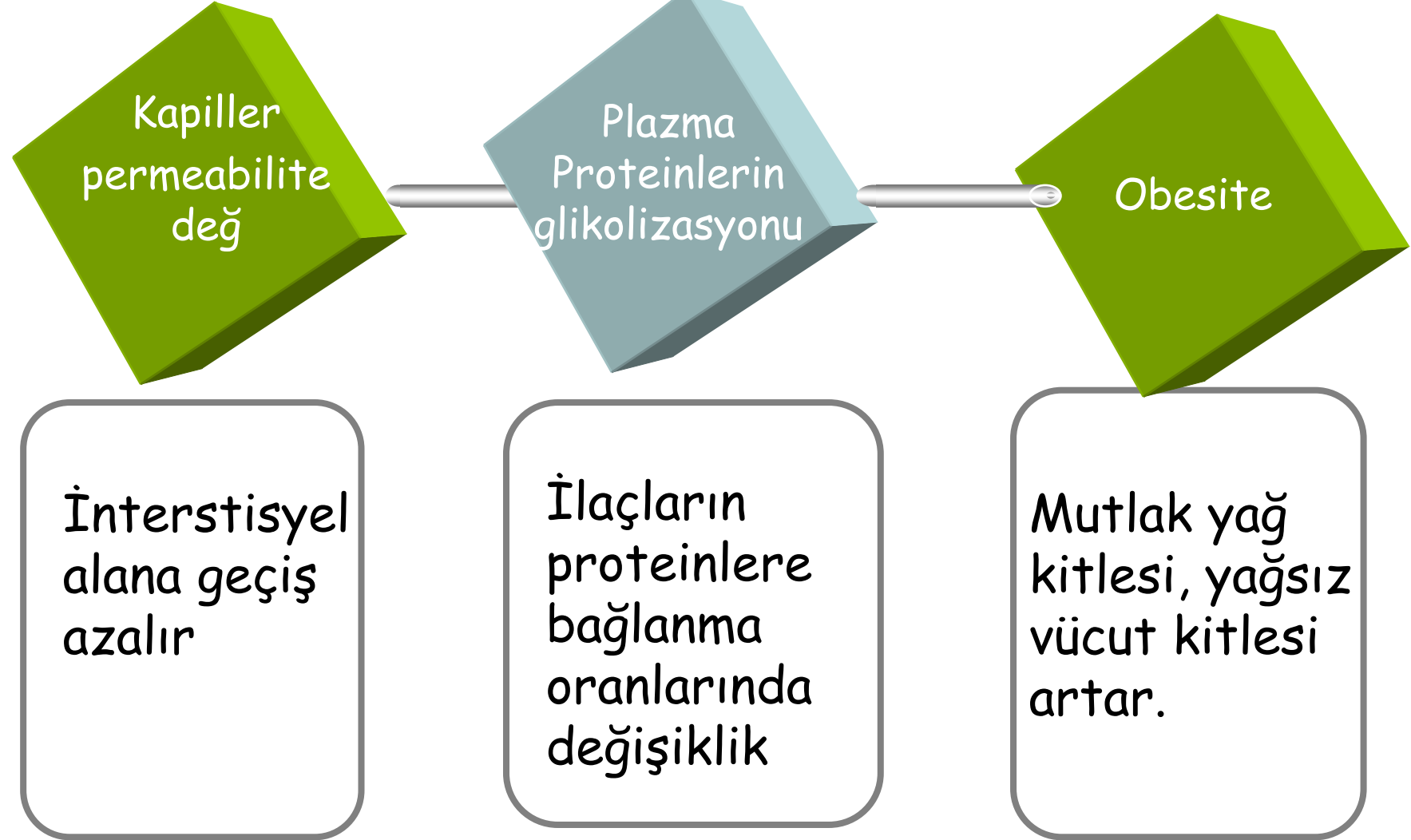


Nijland HMJ, et al. *Clin Infect Dis* 2006;43:848-54

Emilim

Mikroanjyopati, diyabetik hastalarda antibiyotiklerin intramuskular yoldan yapılması durumunda emilimi bozabilmektedir.

İlaçların dağılımı



Obez hastalarda

Hidrofilik ilaçlar  İdeal vücut ağırlığı

Lipofilik ilaçlar  Total vücut ağırlığı

Cockcroft-Gault denklemi

$$\text{Kreatinin Klirensi} = \frac{[(140 - \text{yaş}) \times \text{DVA}]}{72 \times \text{serum kreatinin}}$$

(♂ için, ♀ için x0.85)

$$\text{DVA} = \text{İVA} + [C \times (\text{TVA} - \text{İVA})]$$

$$\text{İVA} = 2.3 \text{ (5 feet üzerindeki her inçte)} + 50 \text{ kg} \pm 150 \text{ cm (♂)}$$

(150 cm üzeri ve altı her 2.5 cm için 1 kg) 45.5 kg ± 150 cm (♀)

ft:30.48 cm

DVA: Düzeltilmiş vücut ağırlığı

İVA: İdeal vücut ağırlığı

TVA: Total vücut ağırlığı

C: Düzeltilmiş faktör [(0.2-0.4) aşırı vücut ağırlığının %20-40]

Diyabetik hastalarda cerrahi sonrası vankomisin doku düzeyi

Mikro ve makraanjiopati

Endojen mediatörler

Proteine bağlanma oranı

Kardiyak cerrahi sonrası vankomisin doku/plazma düzeyi diyabetik hastalarda 0.1 diyabetik olmayanlarda 0.3 (p=0.002)

Metabolizma ve atılım

```
graph TD; A([Metabolizma ve atılım]) --> B[Böbrek]; A --> C[Karaciğer]; B --- D[Diyabetik nefropati]; C --- E[Yağlanma];
```

Böbrek

Diyabetik nefropati

Karaciğer

Yağlanma

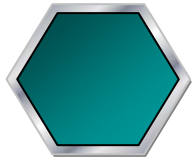
Böbrek bozukluğunda doz ayarlaması gereken ve kontrendike olan antimikrobiyaller

Doz ayarlaması gerekenler	Kontrendike olanlar
Aminoglikozidler, vankomisin, klaritromisin, aztreonam, karbapenemler, TMP-SXT, penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar, kolistin	Nalidiksik asit, nitrofurantoin, sulfonamidler (uzun etkili), tetrasiklinler, methenamin
Asiklovir, valasiklovir, famsiklovir, gansiklovir, foskarnet, rimantadin, amantadin, lamivudin, stavudin, zidovudin, didanosin, zalsitabin	Sidofovir, ribavirin
Flukonazol, flusitozin, terbinafin	

Farmakodinami



İlaç yan etkileri ve etkileşimleri



Antidiyabetikler



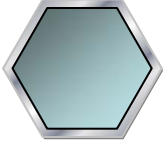
Antimikrobiyaller

Yan etkileri
Etkileşimleri

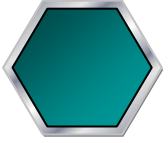
Kan glukoz bozukluđuna yol açan antimikrobiyaller



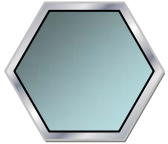
Florokinolonlar



Nalidiksik asit



İzoniiazid



Pentamidin

Florokinolonlara bağlı kan glukoz d¼zeyi anormallikleri (1997-2003)

	Reçetelenme (milyon)	Glukoz anormalligi (GA) sayısı	GA/1000 yan etki	GA'ya bağlı ölüm
Gatifloksasin	9.5	453	17	17
Siprofloksasin	76.4	30	3	3
Levofloksasin	51.8	57	5	5
Moksifloksasin	7.1	28	0	0

%7

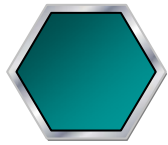
%80

%68

Levofloksasin ve gatifloksasin kullanımında glukoz bozukluğu için risk faktörleri

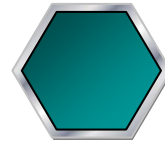
	Odd ratio
Renal doz ayarının yapılmaması	10.3 (3.8-27.6)
Diyabet varlığı	17.1 (3.1-94.9)
İnsülin/sulfanilürea ile tedavi	5.3 (1.8-15.7)/ 3.6 (1.3-10.4)
Obesite	0.22 (0.09-0.55)

Sitokrom P 450 enzim sistemi ile metabolize olan oral antidiyabetikler



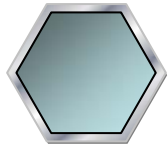
Sulfanilüreler

Tolbutamid
Klorpropamid
Gliburid
Glizipid



Tiazolidindion

Pioglitazon
Rosiglitazon



Glinid

Repaglinid
Nateglinid

Antidiyabetik ilaçların metabolize olduğu sitokrom P450 enzimleri

Antidiyabetik ilaç	Metabolize olduğu sitokrom P450 enzimleri
Sulfanilüreler	CYP2C9
Repaglinid	CYP3A4, CYP2C8
Nateglinid	CYP2C9, CYP3A4
Pioglitazon	CYP2C8, CYP3A4, CYP2C9
Rosiglitazon	CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4

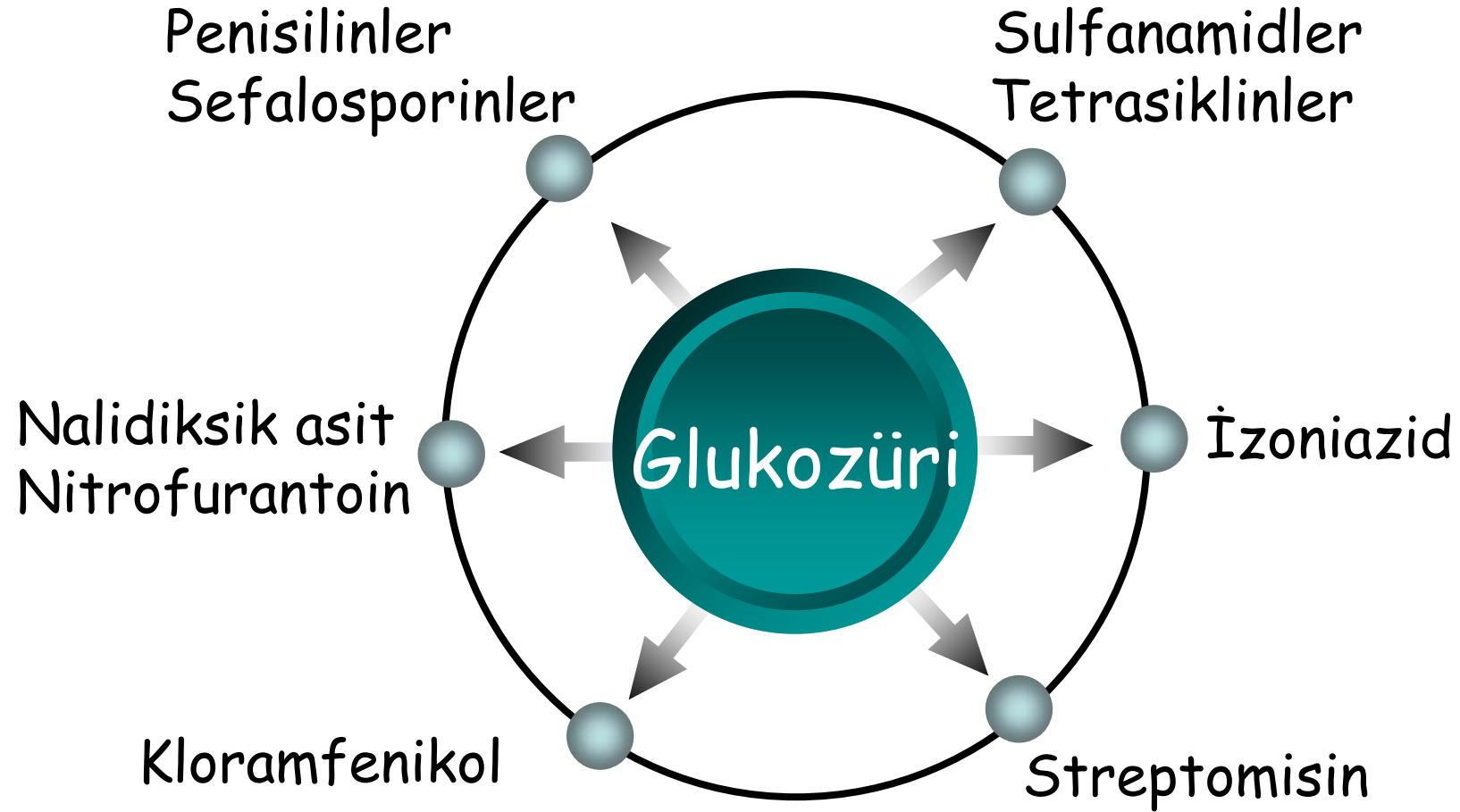
Antimikrobiyal-antidiyabetik etkileşimi

Antimikrobiyal	Antidiyabetik	Mekanizma
Trimetoprim	Sulfanilüre	Albumine bağlanmasını azaltır
	Rosiglitazon	CYP2C8 enzimini inhibe eder
Sulfanamidler	Sulfanilüre	Yapısal benzerlik
Kloramfenikol	Sulfanilüre	KC mikrozomal enzim inhibisyonu
Klaritromisin Eritromisin	Sulfanilüre	KC mikrozomal enzim inhibisyonu
	Repaglinid	CYP3A4 enzim inhibisyonu

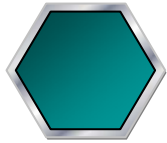
Antimikrobiyal-antidiyabetik etkileşimi

Antimikrobiyal	Antidiyabetik	Mekanizma
Telitromisin	Repaglinid	CYP3A4 enzim inhibisyonu
Azoller	Sulfanilüre	CYP2C9 enzim inhibisyonu
	Tiozolidindion ve glinidler	CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C8 enzim inhibisyonu
İzoniiazid	Sulfanilüre	KC mikrozomal enzim inhibisyonu
Rifampisin	Sulfanilüre	CYP2C9 enzim uyarımı
	Glinid, tiazolidindion	CYP3A4, CYP2C8 ve CYP2C9 enzim uyarımı
Florokinolonlar	Sulfanilüre	KC mikrozomal enzim inhibisyonu ?

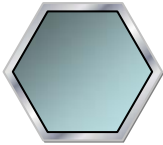
Yalancı glukozüri



Diyabetik komplikasyonlar



Periferik vasküler hastalık ve nöropati



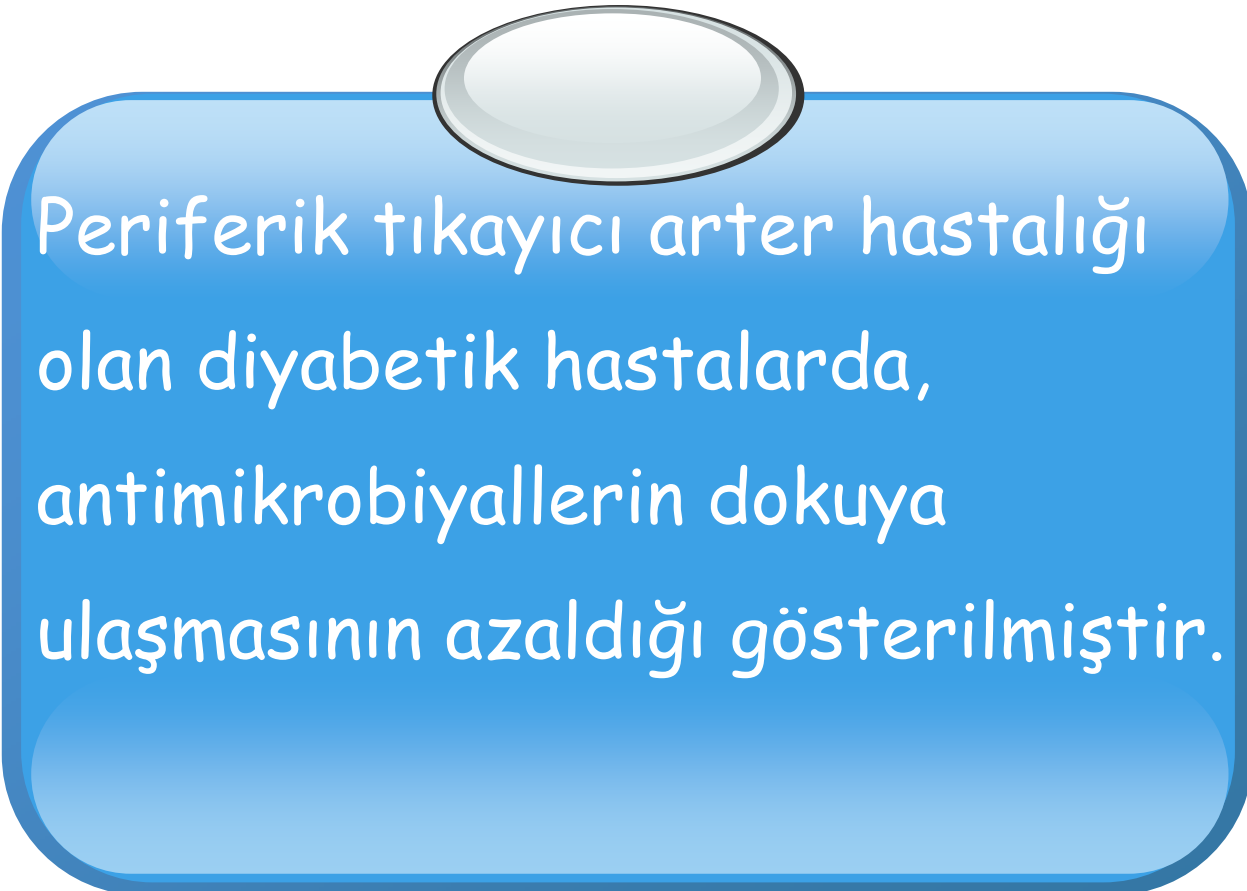
Diyabetik nefropati

Periferik arteriyel oklusif hastalık

The diagram features a large, light blue arrow pointing from left to right. Inside this arrow, there are two horizontal rectangular boxes. The top box is dark blue with white text, and the bottom box is green with white text. To the right of the arrow's tip, the text 'Diyabetik ayak ülserleri' is written in black.

Periferik nöropati

Diyabetik
ayak
ülserleri



Periferik tıkkayıcı arter hastalığı
olan diyabetik hastalarda,
antimikrobiyallerin dokuya
ulaşmasının azaldığı gösterilmiştir.

Joukhadar C, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70(6):532-9

Periferik nöropati



Diyabetik ayak infeksiyonunda inflame dokuda yeterli konsantrasyona ulařırlar



Kuck EM, et al. *Foot Ankle Int* 1998;19(1):38-40

Oberdorfer K, et al. *J Antimic Chemother* 2004;54(4):836-9

Joukhadar C, et al. *J Antimic Chemother* 2003;47:3099-103

Legat FC, et al. *Antimic Agents Chemother* 2003;47(1):371-4

Müller M, et al. *Antimic Agents Chemother* 1999;43(8):2056-8

Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections

Gary E. Stein^{1*}, Sharon Schooley¹, Charles A. Peloquin², Anne Missavage¹ and Daniel H. Havlicek¹

¹Michigan State University—School of Medicine, B320 Life Science Building, East Lansing, MI 48824, USA;

²National Jewish Medical and Research Center, 1400 Jackson Street, Denver, CO 80206, USA

Received 22 May 2007; returned 15 June 2007; revised 25 June 2007; accepted 26 June 2007

Linezolidin, çoklu ilaç direnci bulunan metisilin dirençli *S. aureus* diyabetik ayak infeksiyonunda bozulmuş kan akımından dolayı her ne kadar infeksiyon alanındaki ilaç konsantrasyonu azalmış (doku/serum %51) olsa da, etkili olduğu gösterilmiştir

Penetration of Piperacillin and Tazobactam into Inflamed Soft Tissue of Patients with Diabetic Foot Infection

F. J. Legat,^{1*} R. Krause,² P. Zenahlik,¹ C. Hoffmann,¹ S. Scholz,¹ W. Salmhofer,¹ J. Tscherpel,¹
T. Tscherpel,¹ H. Kerl,¹ and P. Dittrich³

Department of Dermatology¹ and Department of Medicine, Division of Infectious Diseases,² Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, and Institute of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Karl-Franzens-University of Graz, Universitaetsplatz 2, A-8010 Graz,³ Austria

Received 20 April 2005/Returned for modification 29 May 2005/Accepted 18 July 2005

We investigated the pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in the extracellular space fluid of inflamed soft tissues of six patients with diabetic foot infection using in vivo microdialysis and found similar penetration for piperacillin but not for tazobactam into inflamed and noninflamed soft tissue.

Piperacillin tazobaktamın diyabetik ayak infeksiyonunda, MİK değeri ≤ 16 mg/L olan mikroorganizmaların tedavisinde başarıyla kullanılabileceği belirtilmiştir.

1

Seftazidimin ciddi iskemi durumunda dahi dokuya penetrasyonun yeterli olduğu gösterilmiştir

Raymakers JT, et al. *Diabet Med* 2001;229-34

2

Sefamandolun nekrotik kemiğe penetrasyonu düşük bulunmuştur

Perry H, et al. *Clin Orthop Res* 1985;199:280-3

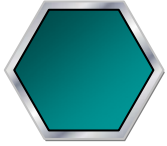
3

Sefuroksimin ciddi iskemik ekstremiteilerin yumuşak dokularına penetrasyonu iyi ancak yeterli konsantrasyona ulaşamaz

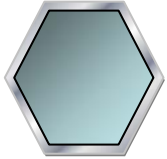
Bullen MR, et al. *J. Antimic Chemother* 1981;7(2):163-9

Uygun ampirik tedavi

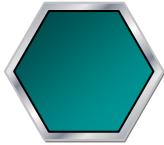
Diyabetik ayak infeksiyonunda



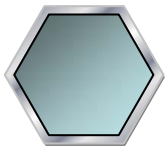
Akut inf: *S. aureus* ve β hem streptokoklar



Kronik inf: Enterokoklar, Enterobacteriaceae, zorunlu anaeroblar, *P. aeruginosa* ve diğeri



Nekrotik yumuşak doku ya da kemik etrafında konak savunmasında bozulma, koagülaz negatif stafilokoklar ve *Corynebacterium* türleri



Hastanede yatış, cerrahi işlemler ve uzun süreli ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında antibiyotik dirençli m.o. (MRSA, VRE gibi)

Nöroiskemik ayaklar



Nöropatik ayaklara göre nöroiskemik ayaklarda daha hızlı antibiyotik verilmelidir

Antimikrobiyalin uygulama yolu

Ciddi diyabetik ayak infeksiyonların tedavisi ve periferel dokuda yüksek konsantrasyon elde etmek için parenteral antibiyotikler tercih edilmelidir.

Diyabetik nefropati

Diyabetik proteinürisi bulunan ve serum kreatinin konsantrasyonu normal olan hastalarda gentamisin farmakokinetiğinin değerlendirildiği çalışmada, gentamisin dağılım hacminin ve yarılanma ömrünün arttığı ve klirensinin tahmin edilenden az olduğu görülmüştür.

White JR, et al. *Clin Ther* 1994;16(2):173-80

Diyabetik nefropati



Üriner sistem infeksiyonunda florokinolonlar kullanılabilir.
Nitrofurantoin kullanılmamalıdır.

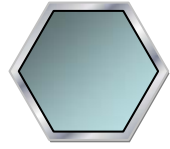
Özet

 İnfeksiyonun ciddiyeti ve olası etkenler

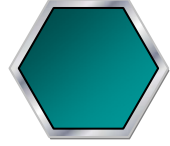
 Antibiyotiğin uygulama yolu

 Antibiyotiğin spektrumu

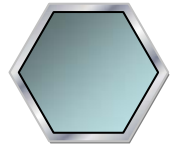
Özet



Antibiyotiğin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri



İnfeksiyon bölgesinde yeterli ilaç düzeyi



İnfekte alanda yeterli antimikrobiyal aktivite