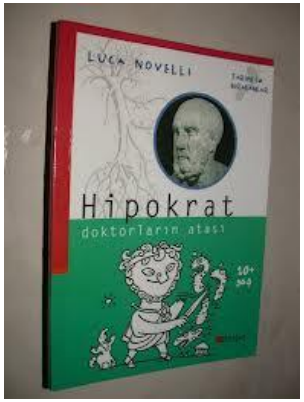
AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Dr. H. Cem GÜL

Tarihçe-1

- 2500 yıl önce Çinliler
  - Küflü Soya fasülyesi çökeltisi
    - Sivilce
    - Karbonkül
- Hipokrat
  - Şarap ve İnorganik tuzlar
    - Yara tedavisinde
- 1900 yılların başlarında
  - Arsenik ve bizmut ağır metaller
    - Sifiliz



Tarihçe-2

- 1936 yılında
  - Sülfanamidler
- 1940'larda
  - Penisilin
  - Streptomisin
- 1950'den sonra
  - Antimikrobiallerin altın çağı
- 1969 yılında ABD'li sağlık yöneticisi
  - İnfeksiyonları mağlup ettik
  - Bu defteri kapatabiliriz

EN ÇOK SATAN İLAÇLAR-1

- Kalp-Damar %19,3
- Santral Sinir Sistemi %15.8
- Metabolik İlaçlar %15.5
- Antibiyotikler %9.9
- Solunum Sistemi %9.3

http:www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7771/akilci-ilac-kullanimi.html

EN ÇOK SATAN İLAÇLAR-2

- Antibiyotikler %19,0
- Ağrı Kesiciler %12.8
- Romatizmal İlaçlar %11.0
- Soğuk Algınlığı %8.6
- Vitamin %7.3

http:www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7771/akilci-ilac-kullanimi.html

EN ÇOK SATAN İLAÇLAR-3

Sistemik antiinfektifler	1.460.769.433 $
Metabolizma	1.246.194.453 $
Kardiyovasküler	1.236.451.105 $
Sinir sistemi	1.005.133.468 $
Solunum sistemi	899.677.774 $
İskelet kas sistemi	755.104.003 $
Antineoplastik	695.768.791 $

Farmaskop 2008;5(3): 23-29

BİRİNCİ BASAMAKTA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

	Reçete (Milyon)	Maliyet (Milyon $)
Otitis media	9.6	280
Faranjit	8.7	215
ÜSYİ	7.4	227
Sinüzit	7.9	310
Bronşit	7.8	289
Toplam	**41.4**	**1.322**

Gonzales R et al. CID,2001;33:757-762.

ÜSYİ'da ANTİBİYOTİK KULLANIMI

İnfeksiyon	Reçete (Rx)	Bakteriyel Etyoloji
Otitis media	%76	%65
Faranjit	%62	%25
ÜSYİ	%30	%5
Sinüzit	%70	%40
Bronşit	%59	%10

Gonzales R et al. CID,2001;33:757-762.

ÜSYİ'da ANTİBİYOTİK KULLANIMI

- Toplam 76 milyon solunum yolu infeksiyonu
- 41milyonuna antibiyotik yazılmış
  - Bunların %55 kanıtlanmış infeksiyon
    - 22.6 milyon
  - 726 milyon $
  - %45 gereksiz kullanım

Gonzales R et al. CID,2001;33:757-762.

Neden Gereksiz Kullanıyoruz?

- Yetersiz süre
  - Hasta muayenesi
- Ayırıcı tanı yapılamaması
  - Bakteriyel-viral enfeksiyon ayrımı
- Yetersiz labotaruvar olanakları
- Hastaların antibiyotik yazdırma baskısı
- Eğitim eksikliği
- Malpractice korkusu
- Yoğun ilaç promosyonları
- Antibiyotiklerin reçetesiz satılması

Gereksiz Kullanım Sonuçları

- Direnç

- Yan etki
- Ekonomik Yük

Antibiyotik Kullanımı

- Tedavi
  - Ampirik
  - Spesifik
- Proflaktik

Tanı Yaklaşımı

- Endikasyon
  - Anamnez
  - Fizik Muayene
  - Laboratuvar
- Etken
  - İnfeksiyonun
    - Yeri
    - Şiddeti
    - Kaynağı

Antibiyotik Gerekli mi?

Evet

Hayır

Mikrobiyoloji sonuçları beklenebilir mi?

Destek Tedavisi

Evet

Hayır → **Ampirik Tedavi**

Acil antibiyotik endikasyonu var mı ?

- Yerel bakteri infeksiyonları
  - Pnömoni
  - ÜSİ
  - Yara infeksiyonları
- Acil tedavi gerektiren durumlar
  - Sepsis
  - Febril nötropeni
  - İnfektif endokardit
  - Bakteriyel menenjit
  - Akut nekrotizan sellülit

Bakteriyel İnfeksiyon - Çelişkiler

- Ateş & sistemik yakınma 👍, fokal bulgu 👎
- Yaşlılarda ateş 👎
- Belirti & bulgular
  - Ateş, titreme, miyalji
  - Yakınmaların hızlı başlaması
  - Ağrılı LAP
  - Farenjit, öksürük
  - Dizüri
  - Lökositoz

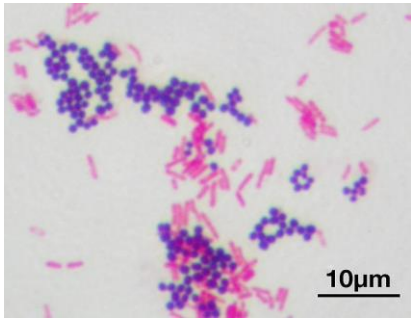
Bakteriyel infeksiyonlara özgül değil
Ama infeksiyon lehine

Viral İnfeksiyonlar

- Bakteriyel tabloya
  - Erken evre
    - Sola kayma
    - Nötrofil hakimiyeti
  - Gereksiz antibiyotik kullanımı
    - Özellikle ÜSYE ...

Mikroorganizmanın Saptanması

- Gram boyama
- Lökosit sayımı
- Periferik yayma
- Kültür
- Serolojik testler
- PCR



Antibiyotik Şeçimi

Mikroorganizmaya ait faktörler

Antibiyotik duyarlılığı

Fagositik hücrede yaşabilme

İnfeksiyonun yeri

Aerob
Anaerob
?

Bir veya birkaç mikroorganizma

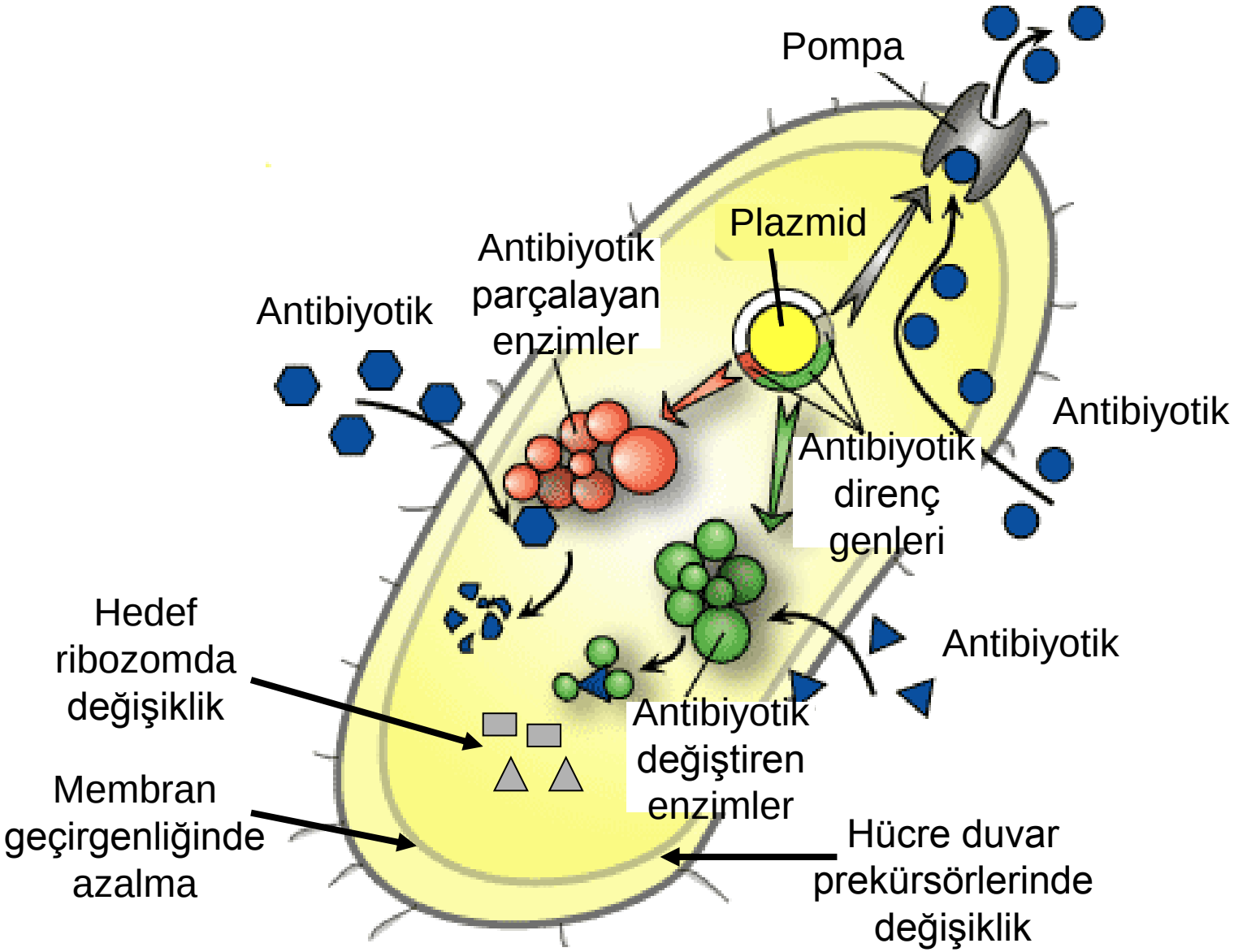
Akut
Kronik
?

Mikroorganizmaya ait faktörler

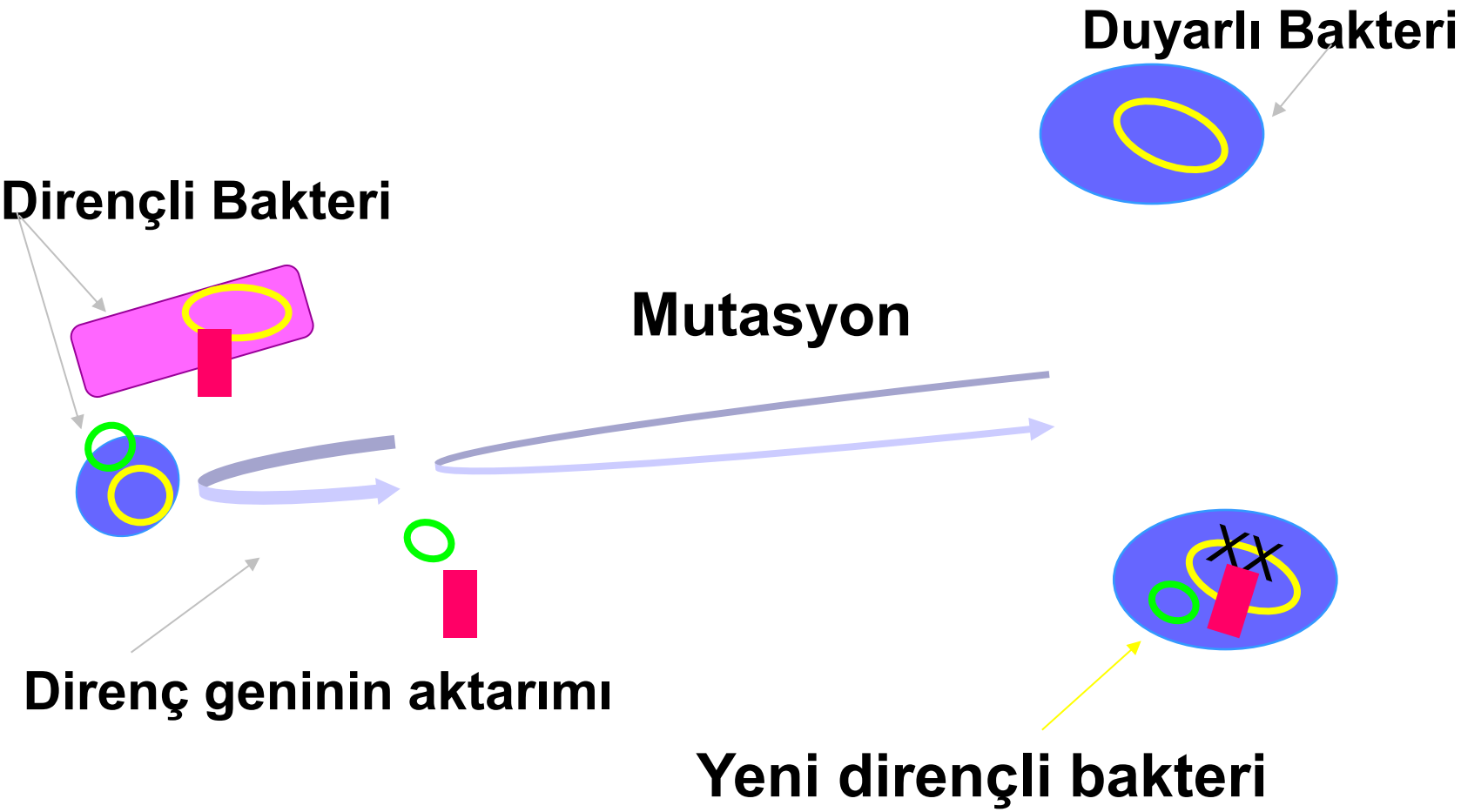
- **Antibiyotik Duyarlılığı**
  - MBK veya MLK
  - MİK

- Antibiyotik seçiminde
  - Mikroorganizmanın AB. Duyarlılığı şarttır
  - Ancak yeterli değildir

Antibiyotik Direnç Mekanizmaları



Direnç Gelişimi

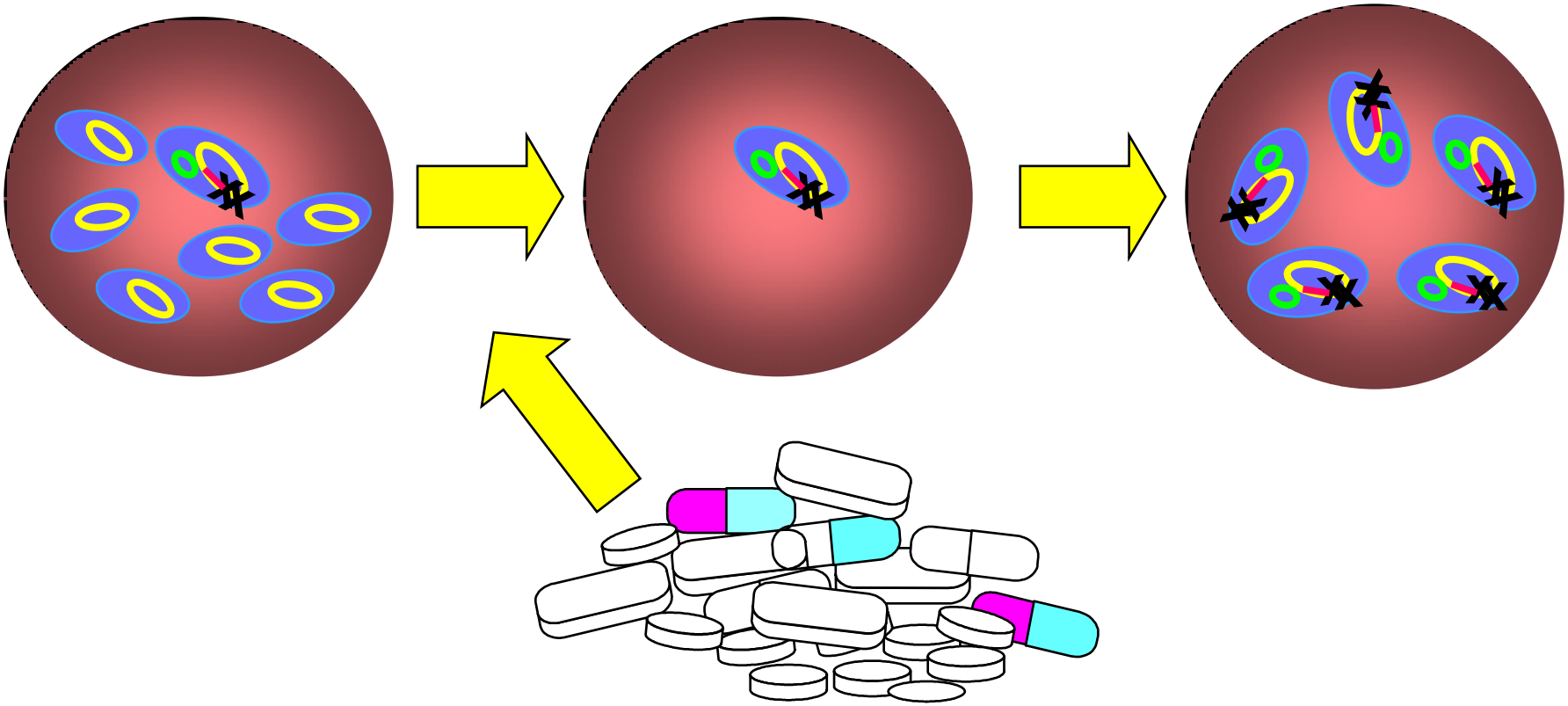


Direnç Gelişimi

Yanlış ve Gereksiz Antibiyotik Kullanımı Direnç Oluşturur mu?

- HAYIR/EVET
- Dirence neden olan gen doğal olarak genenik yapıda var
- Duyarlı bakteriler ölürken az sayıdaki dirençli bakteri seleksiyona uğrar
- Sonraki enfeksiyon, dirençli bakteri ortamda kalır

Direncin Seleksiyonu



Mikroorganizmaya ait faktörler

- **Antibiyotik Duyarlılığı**
- Hastane dışı
  - Doğal
  - Bölgesel
- Hastane içi
  - Klinik
  - Yoğun bakım

Mikroorganizmaya ait faktörler

- **Fagositik hücrede yaşayabilme**
  - Mikoplazma
  - Klamidya
  - Lejyonella
  - Q Ateşi
  - Riketsiya
  - Brucella
  - Salmonella

Hastaya Ait Faktörler

- Yaş
- İmmünite
- Renal yetmezlik
- Karaciğer fonfsiyon bozukluğu
- Malinite
- Altta yatan hastalık
- İlaç yan etkisi
- Allerji

Hastaya Ait Faktörler

- Nötropeni
- İnvaziv girişim
- Antibiyotik kullanımı
- Katater kullanımı
- Cerrahi girişim
- Solunum yardımı
- Uzun süre hastanede kalış

Yaş

- Yeni Doğan Dönemi
- Kullanmaktan kaçının
  - Kotrimoksazol
  - Kloramfenikol
  - Seftriakson
  - Tetrasiklin
  - Kinolon

Yaş

- Yaşlılık Dönemi
- Böbrek fonksiyonları
  - Kreatinin klirensi
- Karaciğer fonksiyonlar
- Genetik, metabolik hastalık
  - G-6PD
  - Hemoglobin H

Hamilelik

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Eritromisin
- Rifampisin
- Daptomisin
- Fosfomisin

Endike

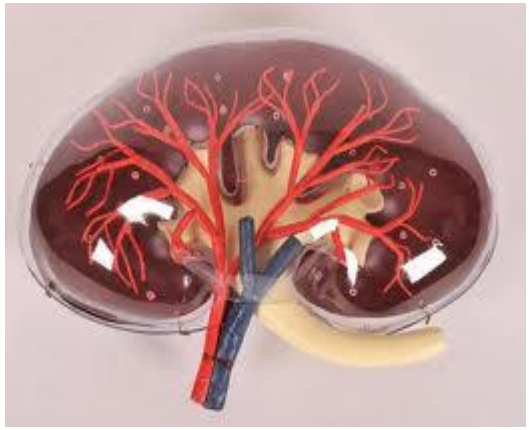
Hamilelik

Kontrendike

- Aminoglikozid
- Tetrasiklin
- İmidazol
- Kinolon

Öncelikle Böbrek Yolu ile Atılan Antibiyotikler

- Aminoglikozidler
- Sefaloporinler
- Penisilin ve türevleri
- Kinolonlar
- Aztreonam
- İmipenem
- Vankomisin/Teikoplanin
- Tetrasiklin
- Trimetoprim



Böbrek bozuklukları

- 24 saatte verilen doz ↘
- Doz aralarının ↗

Bayan için:

Erkek değeri x 0.85

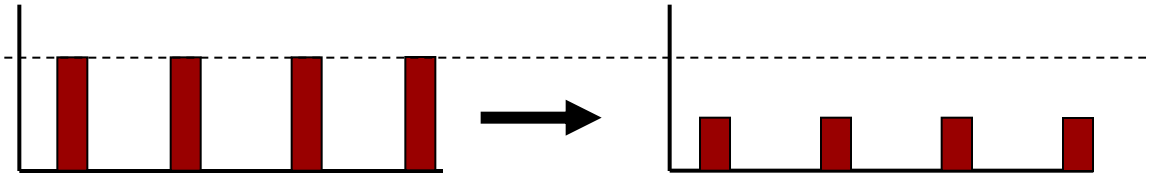
GFR: Cockroft-gault formülü

$$\frac{\text{Ağırlık (kg) x (140-yaş)}}{\text{72 x Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

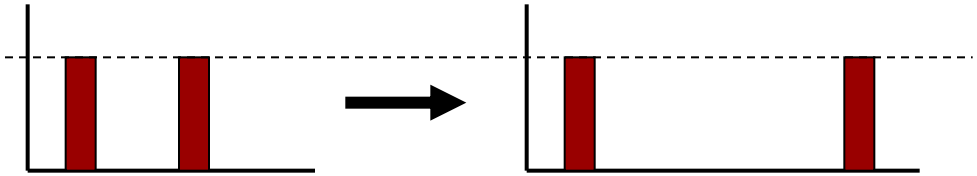
EVRE	KrKl
Hafif	20-50 ml/dk
Orta	10-20 ml/dk
Ağır	< 10 ml/dk

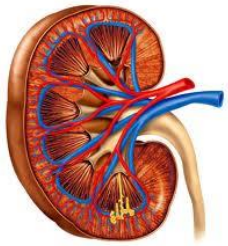
Hemodiyaliz'de

❄ Zamana bağlı etki gösteren antibiyotikleri, aynı doz aralıklarında, miktarını düşürerek



❄ Konsantrasyona bağlı etki gösterenleri antibiyotikleri doz aralığını arttırarak

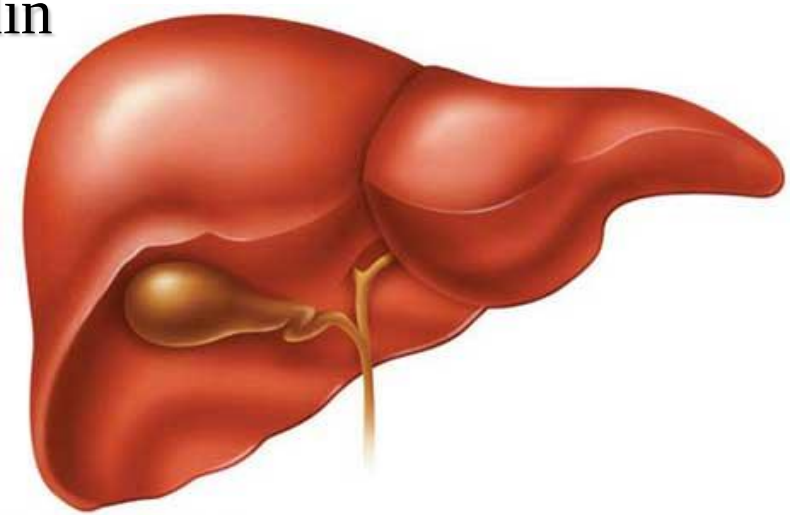




Mehrota R. Intensive Care Med 2004;30:2145-56

Öncelikle Karaciğerden Atılan Antibiyotikler

- Sefoperazon
- Kloramfenikol
- Klindamisin
- Doksisiklin,Minosiklin, Tigesiklin
- Eritromisin
- Metronidazol
- Rifampisin
- Sülfameteksazol
- Moksifloksasin
- Linezolid



Yanık'lı Hastalar !

<u>İlk 48 saat:</u>
Hipovolemi,
Ödem,
Hipoalbüminemi
Düşük GFR

Atılım ve dağılım hızı azalır

<u>Sonrası:</u>
Hiperdinamik dönem

Atılım ve dağılım hızı artar

Clin Pharmacokinet 2008, 47:635-54

Daha Önceki ve/veya Halen Antibiyotik Kullanımı

- Direnç
- Nozokomiyal enfeksiyonlar

Kullanılan Diğer İlaçlar

İlaç	Antibiyotik	Etkileşim
Digoksin	Eritromisin Tetrasiklin Trimetoprim	Digoksin toksisitesi
Varfarin	Eritromisin TMP-SMZ Metranidazol	Artmış kanama riski
Antiasit	Tetrasiklin Kinolon	Antibiyotik emiliminde azalma
Alkol	Metranidazol Sefaperazon	Disülfiram benzeri reaksiyon
Tolbutamid	Sülfanamid Kloramfenikol	Artmış hipoglisemi riski

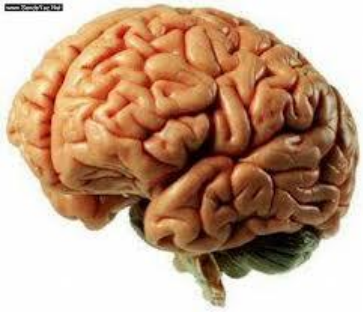
İnfeksiyonun Edinildiği Yer

- Hastane kökenli ?

- Toplum kökenli?

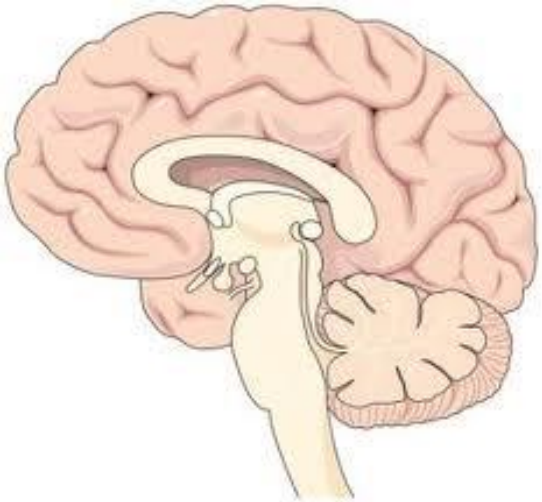
İnfeksiyon Yeri

- Hangi ajan
- Hangi yolla
- Hangi dozda
- Hangi süre ile



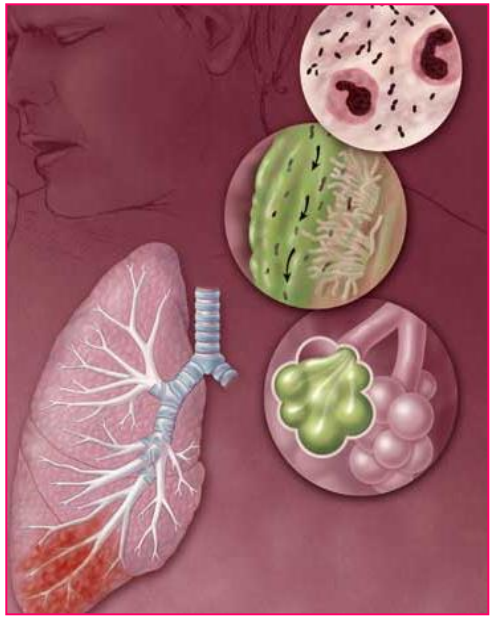
Menenjit Etkenleri

- S.pneumoniae
- N.menengitidis
- H.influenzae
- Listeria türleri



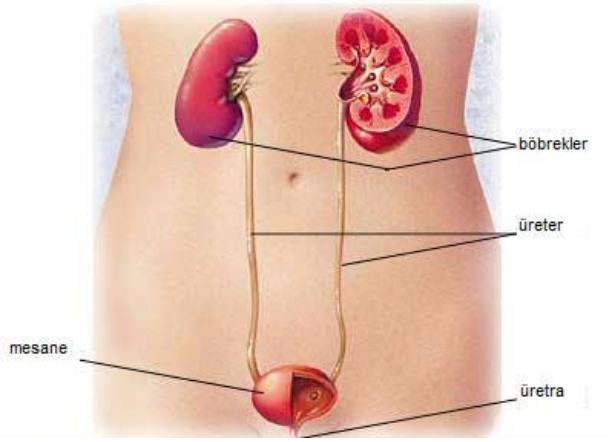
Pnömoni

- S.pneumoniae
- H.influenzae
- Enterik basiller
- S.aureus
- P.aeruginosa
- Legionella türleri



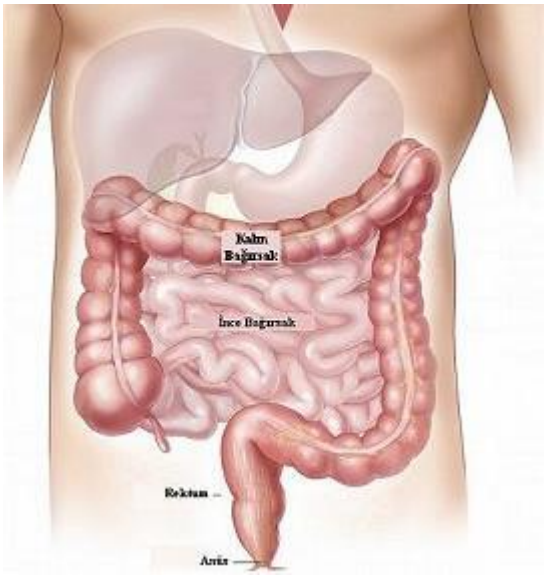
Üriner sistem infeksiyonları

- Gram negatif basiller
  - E. coli
  - Klebsiella
  - Proteus
  - Pseudomonas türleri
- Gram pozitif koklar
  - S. saprophyticus
  - Enterococcus türleri



Karın içi infeksiyonlar

- Enterik basiller (E.coli)
- Anaerobikler (B.fragilis)
- Enterococcos sp.



Pelvis İçi İnfeksiyonlar

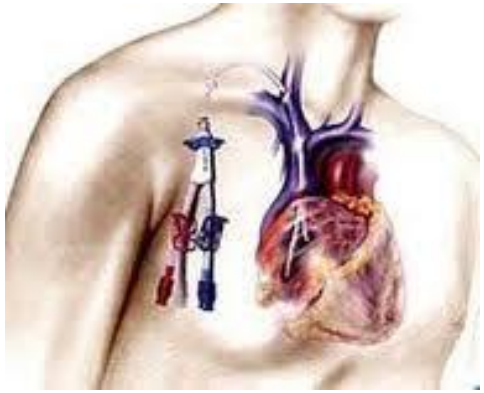
- Anaerobik streptokoklar
- Enterococcus türleri
- B. fragilis, E.coli
- Clostridium türleri

Septik Artrit & Akut Osteomyelit

- S. aureus
- H. influenzae
  - < 6 yaş
- Grup B streptokoklar
  - Neonatal dönem
- Enterik basiller
  - İmmün yetmezlik
  - Düşkün hastalar
  - Diyabetikler

IV kateter infeksiyonları

- S.aureus
- S.epidermidis
- Enterik basiller
- Pseudomonas türleri



Antibiyotiğe Ait Faktörler

- Sınıfı, Yapısı? — Kimyasal Yapı
- Nasıl Etkilidir? — Etki Mekanizması
- FK/FD — Emilim,Dağılım,…
- Endikasyon — Etki spektrumu,
- Sorunlu Özellik — Direnç, Yan etki
- Maliyet

Bakterisid/Bakteriostatik

Bakterisid

- Penisilin
- Aminopenisilin
- Sefalosporin
- Aminoglikozid
- Glikopeptid
- Kinolon

Bakteriostatik

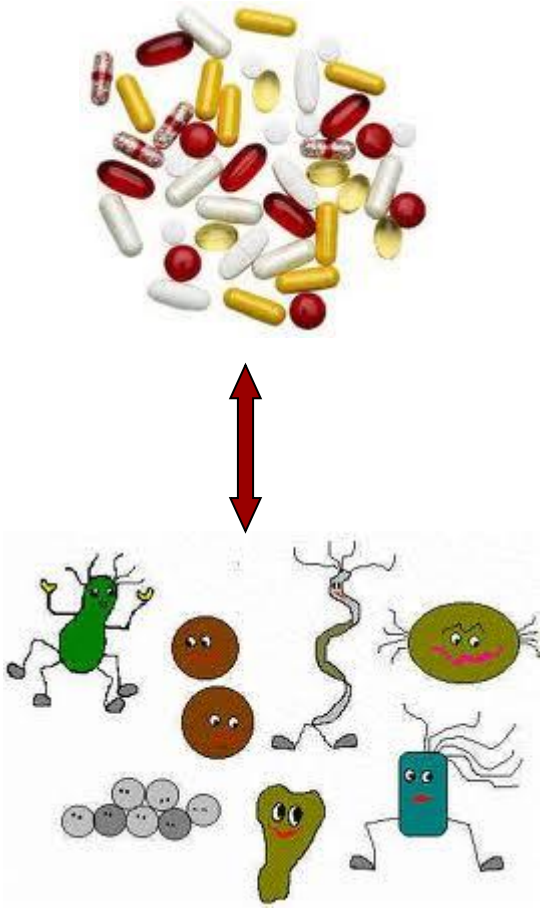
- Sülfanamid
- Kloramfenikol
- Makrolid
- Klindamisin
- Metranidazol

Farmokokinetik Özellikler (FK)

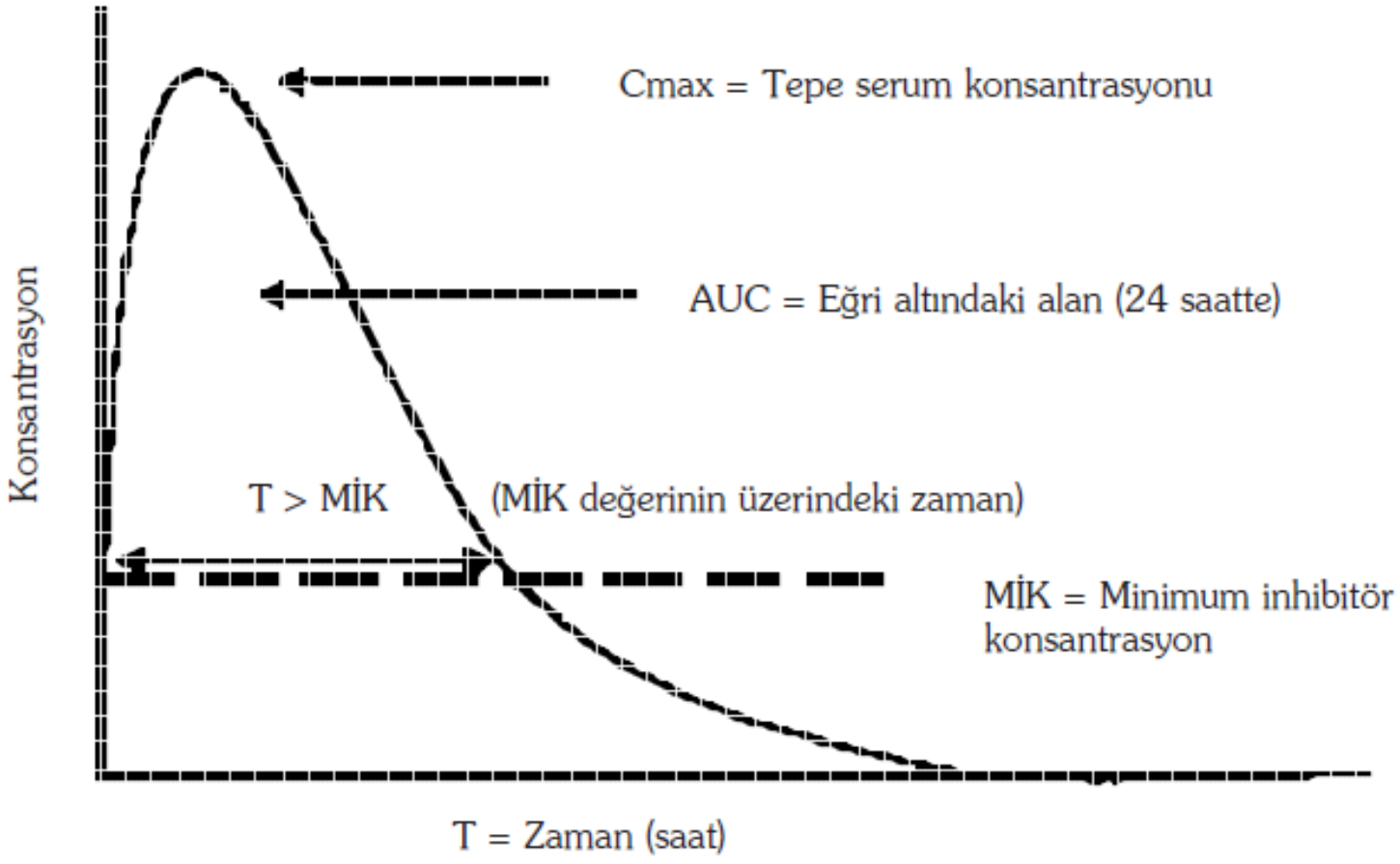
- Emilimi
- Dağılımı
- Plazma serbest fraksiyonu
- Dokuya ulaşma yüzdesi
- Atılımı

Farmokodinamik Özellikler (FD)

- MBK
- MİK
- PAE
- PALE

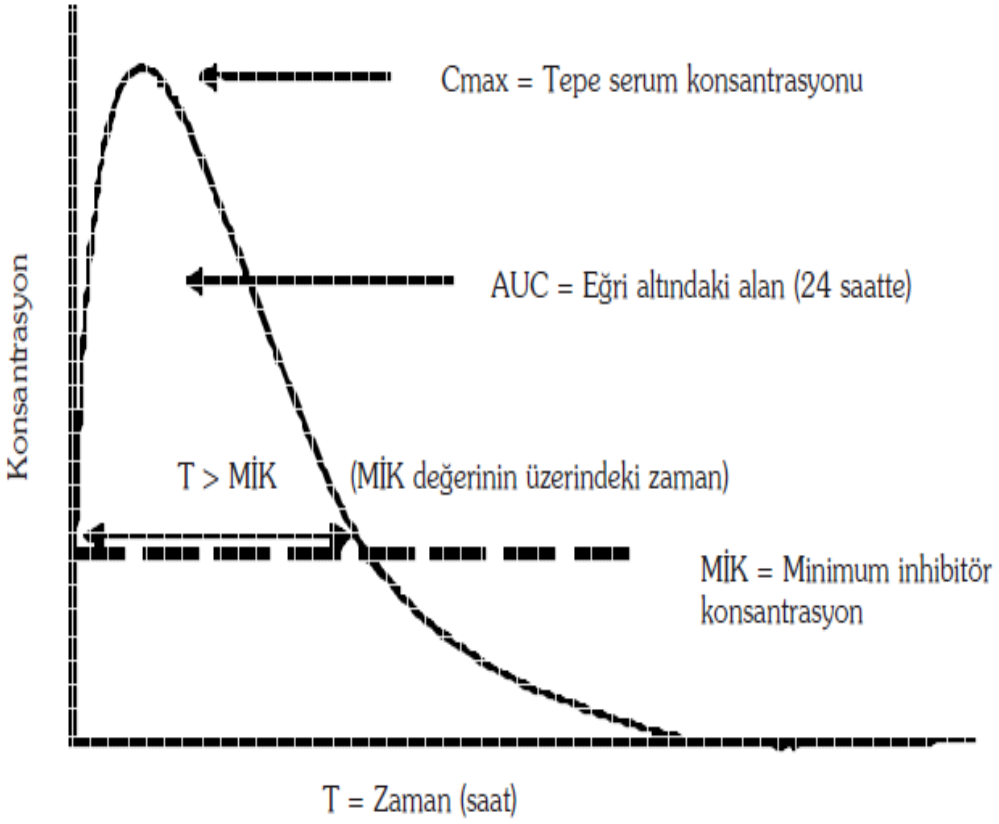


FK/FD İlişkiler



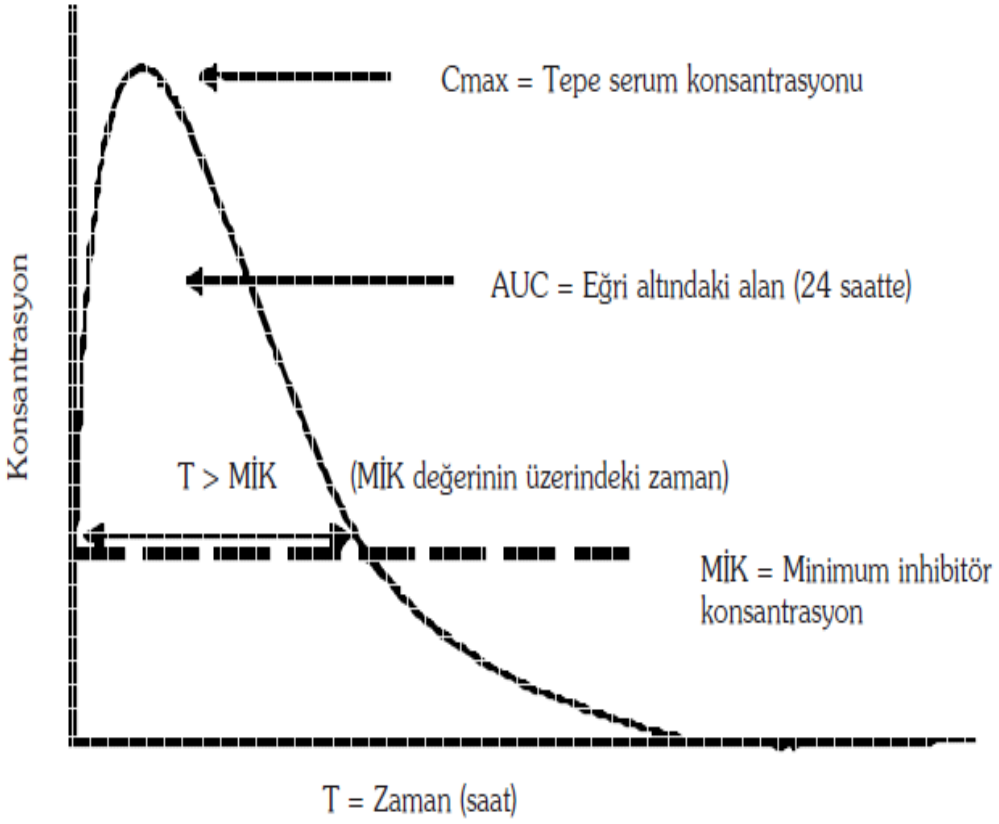
FK/FD İlişkiler

- Zamana bağlı öldüren
  - Minimum PAE
- **T >MİK**
  - Beta laktam
  - Makrolid
  - Oksazolidinonlar



FK/FD İlişkiler

- Konsantrasyona bağlı öldüren
  - Uzun PAE
- **AUC/MİK**
- **Tepe/MİK**
  - Aminoglikozid
  - Florokinolonlar
  - Ketolid



Optimal PK/FD Değerler

Optimal Antimikrobiyal Etki → **$AUIC_{24}$ oranı >125**

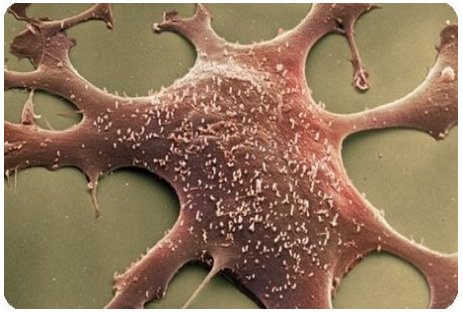
Direnç Gelişiminde Azalma → **Cmaks/MIC >8-10**
AUIC > 100

Hücre İçine Etkili AB Kullanımı

- **Fagositik hücrede yaşayabilme**
  - Mikoplazma
  - Klamidya
  - Lejyonella
  - Q Ateşi
  - Riketsiya
  - Brucella
  - Salmonella

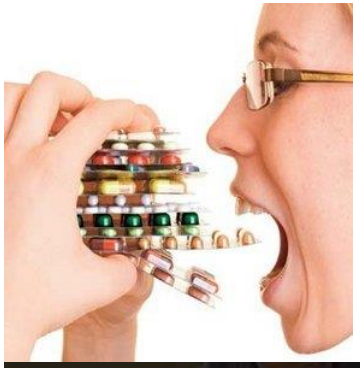
Antibiyotiğin Hücre İçine Etkisi

- **Oran > 10**
  - Makrolid
  - Klindamisin
- **Oran 1 - 10**
  - Kinolon
  - Rifampisin
  - Tetrasiklin
  - Kloramfenikol
  - Vankomisin
- **Oran < 1**
  - Penisilin
  - Ampisilin
  - Sefalosporin
  - İmipenem
  - Aminoglikozid



Antibiyotiğin Veriliş Yolu

- Oral
- İntramüsküler
- İntravenöz
- Diğer



En İyi Verilme Yolu Hangisi ?

- Parenteral yol
  - Ciddi enfeksiyonlarda
- IM tedavi
  - Bazı sefalosporinler
  - Prokain penisilin
  - Aminoglikozidler
- Oral tedavi
  - Farenjit
  - Komplike olmayan deri enfeksiyonları
  - Komplike olmayan ÜSİ
  - Atipik pnömoni (Lejyonella hariç)

Sonra ardışık tedavi ...

Ardışık Tedavi

- İV tedaviyi takiben klinik düzelme
- Ateşin düşmesi
- Hastanın stabil olması
- Oral ilaç alabilmesi
- Gastrointestinal sistem emilim sorunu olmaması
- Absorpsiyonu azaltan başka ilaç almaması
- Oral ilaçlara aşırı duyarlılık olmaması
- Oral tedavinin etkin olamayacağı bir enfeksiyon olmaması
  - Endokardit, menenjit

Ardışık Tedavi

Ampirik Tedavi

Kültür sonucu →

↓

Tedavi Değişikliği

Stabil Durum →

↓

Oral Tedavi

Ardışık Tedavi (Aynı Antibiyotik)

- Amoksisilin
- Ampisilin
- Ampisilin-Sülbaktam
- Klindamisin
- Kloramfenikol
- Kotrimaksazol
- Moksifloksasin
- Levofloksasin
- Linezolid
- Metranidazol
- Siprofloksasin
- Sefuroksim
- Amoksisilin-klavunat

Ardışık Tedavi (Farklı Antibiyotik)

- Seftriakson → 2.3. kuşak oral sefalosporin
- Sefotaksim → 2.3. kuşak oral sefalosporin
- Seftazidim → Siprofloksasin
- Ampisilin → Amoksisilin
- Ampisilin/Sulbaktam → Amoksisilin/klavunat

Doz Aralığı

- Yarılanma ömrü < 1 saat 6 saat aralıkla
  - Ampisilin
  - Kristalize penisilin
- Yarılanma ömrü 3-7 saat 12 saatte bir
- Yarılanma ömrü 8 saat olanlar günde tek doz
  - Seftriakson

Doz ve Uyum

Doz/gün	Uyum±SD(%)	Aralık (%)
1	79±14	35-97
2	69±15	38-90
3	65±16	40-91
4	51±20	33-81
Tümü	71±17	34-97

Claxton AJ.Clin Ther 2001;23(8):1296-1310

Tedavi süresi ne kadar ?

- Konağın immün durumu
- Toplum kökenli
- Hastane kökenli

Tedavi Süresi-1

- Menengokoksik menenjit 7-10 gün
- Pnömokoksik menenjit 10-14 gün
- H.influenzae'ye bağlı menenjit 10-14 gün
- A grubu streptokok farenjiti 10 gün
- Otitis media 7-10 gün
- Bakterilere bağlı sinüzit 10-14 gün
- Pnömokoksik pnömoni ateş düştükten sonra 3 gün

Tedavi Süresi-2

- Gram negatif pnömoniler > 21 gün
- Mycoplasma pnömonisi 14 gün
- Legionella pnömonisi 21 gün
- S. viridans endokarditi 28 gün
- Stafilakokkal endokardit 28- 42 gün
- Peritonit 10-14 gün

Yan Etki 1

- β-laktam
  - Aşrı duyarlılık, İshal
- Makrolid
  - GIS intoleransı, İshal
- Kotrimaksazol
  - Aşırı duyarlılık
- Tetrasiklin
  - Diş'de renk değişikliği
  - Fototoksisite

Yan Etki 2

- Kinolon
  - 17 Yaş altı kullanımı yok
  - GIS İntoleransı
- Kloramfenikol
  - Aplastik anemi
- Aminoglikozid
  - Nefrotoksisite
  - Ototoksisite
- Klindamisin
  - İshal
  - Psödomembranöz enterokolit

Kombine Antibiyotik Tedavisi-1

- Ciddi infeksiyonların ampirik tedavisi
  - Sepsis
  - Endokardit
  - Menenjit
  - Febril nötropeni
- Polimikrobiyal infeksiyonlar
  - Karın içi infeksiyonlar
  - Jinekolojik infeksiyonlar
  - Aspirasyon pnömonisi
  - Beyin apsesi

Kombine Antibiyotik Tedavisi-2

- Direnci ↘↘↘
  - Tbc
  - Pseudomonas inf.
- Sinerjizm
  - BL + AG
  - Sx + T
  - BL + BL inh
  - Bruselloz
    - Tetra + strepto
    - Rif + doksi

Kombine Tedavide Olumsuzluklar

- Maliyet artışı
- Yan etki görülme sıklığında artış
- Antagonizma
- Süperinfeksiyonlar

Meta-Analiz

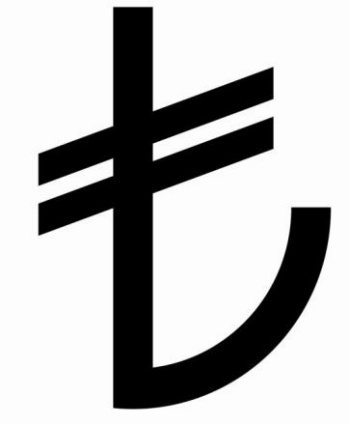
- 64 Çalışma, 7586 hasta
- Mortalite sıklıkları
  - İki grupta benzer
- Gr(-) ve P. aeruginosa'ya bağlı infek.
  - Kombine tedavide üstünlük yok
- Direnç gelişimi
  - İki grupta fark yok
- Kombine tedavide
  - Klinik başarısızlık
  - Nefrotoksisite

Paul M. BMJ 2004;328:668-772

Tedaviye Cevabın İzlenmesi

- Klinik
- Laboratuvar
- Klinik değerlendirme
  - Ateş düşmesi
  - Genel durumda düzelme
  - Oral alımın başlaması
  - Lokosit sayısında azalma
  - CRP'de düşme

Maliyet



- İlacın
  - Maliyeti
  - Yan etkilerinin maliyeti
  - Direnç maliyeti
- Antibiyotik seçiminde
  - En etkili
  - En dar spektrumlu
  - En az yan etkili
  - En ekonomik ilaç

Yanıt tatmin edici değilse

- Klinik tanı yanlış
  - Viral infeksiyon
  - Kollajenoz
  - Malignite
- Drenaj gerektiren bir apse
- İlaç infeksiyon alanına ulaşamamakta
- Doz ve uygulama yolu uygun değil
- Dirençli bir bakteri

Antibiyotik Tedavisi Sonlandırılmalıdır

- İnfeksiyon tedavi edildiğinde
- Mikrobiyolojik inceleme sonuçları negatif ve infeksiyon olası değilse
- İnfeksiyon tanısı konulamamışsa

Antibiyotik Seçimi-1

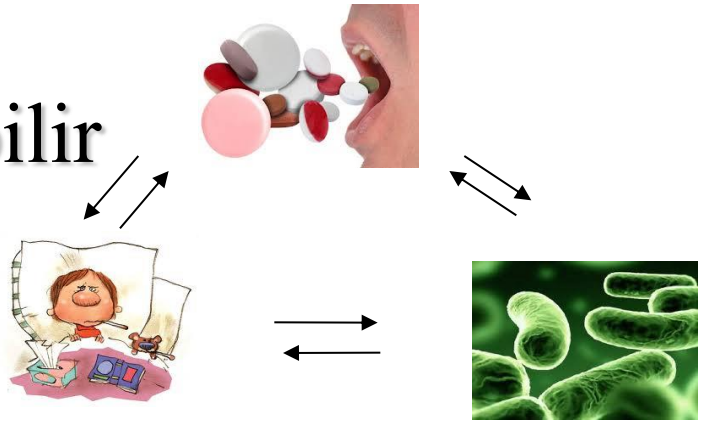
- Klinik bulgulara göre antibiyotik gereklimi?
- Gerekli tüm kültürler alınmalı
- Mümkünse antibiyotik duyarlılığı
- İnfeksiyon/Kolonizasyon ayrımı
- Olası mikroorganizmalar nelerdir?
- Hastaya ait faktörler gözden geçirilmelidir
- Daha önceki ilaç yan etkileri

Antibiyotik Seçimi-2

- Antibiyotik kombinasyonuna gerek var mı?
- Antibiyotiğin en iyi veriliş yolu nedir?
- Antibiyotiğin dozu nedir?
- Antibiyotik Bakterisid mi?/Bakteriostatikmi?
- Yeterli tedavi süresi nedir?
- 72 saatten uzun proflaksi?
- Topikal ilaç kullanımları!!!

Sonuç Olarak

- Rasyonel antibiyotik kullanımı
  - Çok faktörlüdür
- Koşullar sürekli değişebilir



- Uygun kullanım
  - Pratik uygulamalarını sürekli iyleştirilmeli
- Antimikrobiyal ve direnç konuları
  - İzlenmeli
  - Eğitim devamlılığı

TEŞEKKÜRLER