

Pediatride Antimikrobiale Tedavide Yenilikler

Ülker DOĞRU *
Hayati BİCE **

Antimikrobiale tedavi infeksiyon hastalıkları etkeni mikroorganizmalar üzerinde letal etkili olan veya onların çoğalmalarını inhibe eden, ancak konakçı insan hücrelerinde önemli bir zararı olmayan tedavi tarzıdır (3, 10).

Yerinde, bilinçli ve gerektiği şekilde kullanıldığında mükemmel sonuçlar veren antimikrobiale tedavi hatalı veya gereksiz -hatta yanlış- uygulandığı takdirde çocuğun bütün hayatını etkilemektedir.

Çocukluk çağında antibiyotik tedavisi, çocuğun natal devreden başlayarak hergün değişen yapısı, immünolojik özellikleri, infeksiyonlarla karşılaşma sıklığı, infeksiyonlara direnci, antibiyotiğin uygulama şekli ve uygulanabilme kolaylığı ile beraber düşünülmelidir.

Antimikrobiale tedavide etkenin niteliği ve özellikleri, konakçının durumu ve uygulanacak ilacın mikrobiyolojik ve farmakokinetik özellikleri mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır (2, 3, 10).

Antimikrobiale tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmalarını kısaca hatırlatmak yararlı olacaktır. Bu etki mekanizmaları:

1. Bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonu,
2. Bakteri sitoplazma membranının permeabilitesinin değiştirilmesi,
3. Bakteriel protein sentezinin inhibisyonu,
4. Bakteriel DNA sentezinin ve/veya DNA'ya bağlı olarak RNA sentezinin bozulması,
5. Intermedier metabolizmanın bozulması şeklinde özetlenebilir (3, 10).

Antibiyotiklerin kullanımında önemli bir husus da bakteriye karşı özellikleri ve birarada kullanıldıklarında aralarındaki etkileşimdir.

Antibiyotikler antibakteriel niteliklerine göre iki ana grupta toplanırlar (Tablo — 1).

Tablo - 1

A— Bakterisid Olanlar	B— Bakteriostatik Olanlar
Penisillinler	Eritromisin
Sefalosporinler	Klindamisin
Aminoglikozidler	Linkomisin
Vankomisin	Sulfonamidler
Basitrasin	Tetrasiklinler
Polimiksin	Kloramfenikol
	Novobiocin

Bakterisid iki ilaç birlikte genellikle sinerjik, Bakterisid + Bakteriostatik kombinasyonu genellikle antagonist, bakteriostatik iki ilaç birarada additif etkilidir (2, 8, 10). Ancak mümkünse antibiyogram yapılarak etkin tek ilacın kullanılması her zaman tavsiye edilmektedir. Fakat in vitro şartlarda elde edilen antibiyogram sonuçları in vivo etkiyi eksiksiz olarak yansıtmayabilir (8). Bu sebeple bilhassa kombine kemoterapide antibiyotiklerin karşılıklı etkileşim durumları, antagonist veya sinerjik etkileri birlikte ele alınmalıdır. Pediatride antibiyotik kullanılırken dozu, veriliş şekli, yarılanma ömrü, doku ve vücut sıvılarına diffüzyonu, serum konsantrasyonlarına göre etki zamanları değerlendirilerek optimal tedaviye yönelinmelidir.

Antimikrobiale tedavide süre, ilacın etki potansiyeli, yan etkilerin niteliği, klinik seyir ve mümkünse bakteriyolojik değerlendirmeye göre belirlenir. Genel olarak akut bir bakteriel infeksiyonda endikasyon uygun, doz tutarlı ve uygulama şekli isabetli ise 7-10 günlük bir tedavi süresi hastalığın kontrolü için yeterlidir. Antimikrobiale kemoprofilaksi sadece birkaç belirli durumda sözkonusudur (1, 2, 5).

* Ankara Ü. T. F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üyesi

** Ankara O. T. F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Araştırma Görevlisi

Antimikrobiale ilaçları veya genel adı ile antibiyotikleri kimyasal yapılarına göre ayrı gruplar halinde ele alarak değerlendirirken bu alandaki son bilgileri de yeri geldikçe belirteceğiz. Burada özellikle 'klinik kullanım' alanına yeni giren antimikrobiale ajanlar ön planda ele alınırken, pratik yararı düşünülerek pediatrikte kullanılan antimikrobiale ajan kombinasyonları ve ilaç dozları tablolar halinde tanzim edilerek sunulmuştur.

PENİSİLLİNLER

Semisentetik türleri de dahil olmak üzere penisillinler pediatrik yaş grubunda en yararlı antibiyotiklerdir. Antibiyotikler arasında yüksek etkinlik ve düşük toksisite göstermeleri nedeniyle tercih edilirler. Çocukta antimikrobiale tedavinin esas penisillinlere dayanmaktadır, bu durumun yakın gelecekte değişme ihtimali de yoktur (6).

Penisillin molekülünde temel olarak Tiazolidin ve Beta-laktam olarak iki halka vardır. Prototip olan Penisillin-G benzil-penisillindir. Molekülün beta-laktam halkası parçalanırsa antimikrobik niteliği kaybolur.

Penisillinlerin Etki Mekanizması

Penisillin esas olarak transpeptidazı inhibe ederek bakteri hücre duvarının sağlam bir şekilde teşekkülünü önlemek suretiyle bakterisid tesirini gösterir (3).

Etki mekanizmasının bu klasik izahına ek olarak son yıllarda yeni etki şekilleri tesbit edilmiştir. Buna göre penisillin D-Alanin molekülüne bağlanarak bakteri hücre duvarında yer alır, böylece yine hücre duvarı sentezi üzerinde inhibisyona yol açar. Bakterilerin türüne göre penisillinin bağlandığı ve Penisillin bağlayan proteinler (Penicillin Binding Proteins: PBP) adı verilen bölümler sayı ve fonksiyon farklılıkları gösterirler.

Bakteriel kaynaklı Beta-laktamaz penisillini PBP'e ulaşmadan inaktive edebilir. Beta-laktamazlara karşı penisillin türlerinin dayanıklılığı farklı olduğundan Beta-laktamaz salınan Gram (+) mikroorganizmalara karşı aktiviteleri de farklı olacaktır. Penisillin türünün moleküler ağırlığı antibiyotigin Gram (-) mikroorganizmalara karşı aktivitesini etkiler, çünkü uygun moleküler konfigürasyon antibiyotigin Gram (-) hücre duvarından geçmesini ve PBP'e ulaşmasını temin eder. Bakterilerin penisillinlere direnç geliştirmesinde de PBP değişikliklerinin rolü olduğu bilinmektedir.

PENİSİLLİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

I. Klasik Penisillinler (2, 3, 5, 10, 12):

1. Penisillin-G: Benzil Penisillin
2. Prokain Penisillin-G
3. Benzatin Penisillin-G
4. Oral Penisillinler:
 - a. Fenatisillin
 - b. Penisillin-V: Fenoksi metil Penisillin
 - c. Propisillin
 - d. Azidosillin.
5. Ampisillin
6. Hetesillin
7. Pivampisillin
8. Karbenisillin
9. Karindasillin
10. Tikarsillin.

Penisillin-G'nin prototip oluşturduğu klasik penisillinler Pnömonokok, A-grubu Beta hemolitik Strep-tokok, Beta-laktamaz (-) stafilokok, menengokok enfeksiyonlarında kullanım alanı bulurlar.

Ampisillin. daha önceki penisillinlerden farklı olarak bazı Gram (-) bakterilere de etkilidir. İn-vitro olarak H. influenza, Bordetella pertussis, gonokok, proteuslar, E. coli ve Salmonellalara bakterisid etkilidir. Ancak birçok Salmonella, Shigella, H. influenza, proteuslar, klebsiella enterobakter ve psödomonas'ta rezistans geliştirmiştir.

Karbenisillin: Ampisillinden psödomonas, indol (+) proteus suşları ve Bacterioides fragilis etkili oluşu ile ayrılır. Bu bakterilerin ağır enfeksiyonlarında aminoglikozidler ile kombine olarak kullanılması etkili bir tedavi sağlamaktadır.

Ampisilline duyarlı olan bakterilerin tümü hassas iken ampisilline dirençli olanların az veya çok dirençli olması ile pahalı olan bu ilacın kullanım alanı psödomonas, indol (+) proteus ve Bacterioides fragilis ile sınırlandırılmaktadır.

Karindasillin: İndanyl carbencilin'dir. Sadece tekrarlayan psödomonas, Proteus vulgaris ve indol (+) proteuslar ile oluşan kronik üriner sistem enfeksiyonlarında diğer antibiyotiklere rezistans varsa kullanılabilir.

Tikarsillin: Pekçok yönüyle karbenisilline benzer. Psödomonaslara daha etkili oluşu ve ucuzluğu sebebiyle karbenisilline alternatif oluşturabilir.

II. Ampisillin Benzeri Oral Penisillinler (Proampisillin, Aminopenisillinler) (3,6)

Ampisillinin özelliklerini geliştirme çalışmaları esnasında geliştirilmiş ve genellikle ayakta takip

edilen hastalarda oral kullanılan ajanlardır. Antibakteriel aktiviteleri ampisillininki ile aynıdır ve yine benzer şekilde Beta-laktamaz etkisine dayanıklı değillerdir.

1. Amoksisilin: Ampisillirirs hidroksi derivativesidir. Ampisilline benzer özelliklere sahiptir.

2. Bakampisillin: Ampisillinin etoksikarboksil esteridir. Bir prodrug (= ön ilaç) olup gastrointestinal kanalda büyük hızla ampisilline çevrilerek ampisillin niteliği kazanır. Fiyatının pahalılığı en büyük dezavantajıdır.

3. Siklaşillin: Ampisilline benzer antibakteriel spektrumu ile aside dayanıklı bir aminopenisillindir

4. İpisillin: Aside dayanıklı bir aminopenisillindir. Antibakteriel spektrumu ve farmakokinetiği ampisilline benzer, üstünlüğü yoktur.

III. Beta-Laktamaz (Penisillinaz)'a Dirençli Penisillinler (2, 3, 6, 10):

Beta-Laktamaz'a dirençli olan bu gruptaki antibiyotikler penisilline hassas ve Beta-laktamaz oluş turan Stafilokok aureus'a etkili olup, streptokok, pnömokok gibi penisilline duyarlı diğer pek çok Gram (+) bakteriye Penisillin-G'den daha az etkili dirler. Stafilokoklara eritromisin, linkomisin, amino glikozidler, tetrasiklinler ve kloramfenikol'den daha tesirlidir.

1. Metisillin: İlk parenteral antistafilokoksik penisillindir. Yüksek dozda 2 haftadan uzun süreli kullanımda nefrotoksisite ve hemorajik sistit hastaların % 5'inde tesbit edilmiştir. Bu yan tesir 5-7 günlük kullanımda bile olabilmektedir. Penisillin-G'ye allerjik kişilerde antijenik belirleyicilerdeki özdeşlik nedeniyle metisilline duyarlılık da söz konusudur.

2. Nafisillin: Aside dayanıklı olduğundan oral veya parenteral kullanılabilir. Parenteral olarak metisilline üstünlüğü yoktur, oksasillin ile özdeş etki gösterir.

3. İzoksazol Penisillinler: Beta-laktamaz üreten ve Penisillin-G'ye rezistan stafilokoklarda 50-250 kat etkili antibiyotiktir. Oral veya parenteral kullanılırlar.

- Oksasillin
- Kloksasillin
- Dikloksasillin
- Floksasillin

Stafilokoksik infeksiyonlarda Beta-laktamaz a dirençli penisillinlerden biri ile tedaviye başlanır ve bakteriyolojik veriler beklenir. Antibiyogramda Penisillin-G'ye hassasiyet tesbit edilirse Penisillin-G daha etkili, az toksik ve ucuz oluşu nedeniyle tercih edilir. Başlangıçta Beta-laktamaz'a dirençli penisillin kullanımının sakıncası yoktur. Çünkü o da Penisillin-G kadar etkilidir.

IV. Geniş Spektrınlı yeni Penisillinler:

1. Ampisillinin Üreido ve Piperazin Türevleri: Azlosillin, Mezlosillin, Piperasillin (3, 6, 12):

Ampisillin karbenisillin gibi iyi bilinen penisillinlerin mikrobiyolojik ve fannakolojik niteliklerinin geliştirilme çalışmaları sonucunda antibiyotik kullanım alanına girmişlerdir.

Gram (–) mikroorganizmalara karşı aktiviteleri arttırılmış bu derivelere ampisillindeki amino grubunun bir "acyle üreido" veya "piperazin" grubuyla değiştirilmesiyle meydana gelmiştir.

Üreidopenisillinler artmış Gram (••) aktivite ve ampisillin ile mukayese edilebilir Gram (+) etkinlik gösterirler, yani Gram (+) infeksiyonların tedavisinde alışımlı tedaviye bir üstünlük göstermezler. Beta-laktamaza karşı dayanıklı olmadıklarından stafilokoksik infeksiyonlarda yerleri yoktur. H. influenza infeksiyonlarında da ampisilline üstünlükleri tesbit edilememiştir. Ancak immun yetmezliği olan, kistik fibrozis, nötropenik malignité hastaları gibi kronik hastada görülen Gram (–) infeksiyonların tedavisindeki üstünlükleri kesindir. Karbenisillin ve tikarsillin'e dirençli psödomonas, klebsiella ve entrekoklara karşı da daha etkindirler. Bakterioides fragilise de Beta-laktamaz etkisine yol vermeden hedef proteinlerine bağlanma kabiliyetleri nedeniyle etkilidirler. Azlosillin ve piperasillin yüksek antipsödomonal aktivite gösterirler, anaeroblara da etkilidirler.

Mezlosillin pediatrik pratikte kullanılmaktadır. BOS a geçişi değişik oranlarda olup menenjit için belli bir doz tarif edilmemiştir.

Mikst infeksiyonlarda (streptokok, klebsiella, psödomonas ve bakterioides) (Mezlosillin-tikarsillin) + Aminoglikozid, (Klindamisin-ampisillin) + Aminoglikozid alternatif olarak kullanılır. Yanık vakalarında psödomonas infeksiyonlarında, ortopedik cerrahi veya yaralanma sonucu ortaya çıkan psödomonas osteomyelitinde, üriner anomali veya üriner operasyon zemininde gelişen psödomonal infeksiyonlarda tercih edilirler. Üriner psödomonal infeksiyonlarda diğer seçenek sefalosporinlerdir.

Yeni üreido ve piperazin penisillinlerin hepsi aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, sisomisin ve biraz daha fazla olarak amikasin) ile sinerjik etkilidir. Yeni penisillinlerin sefotaksim, sefoperazon veya moksalaktam ile kombinasyonunda antagonizma görülmez, hatta kimi zaman sinerjizm tesbit edilmektedir.

2. Mesillinam (6): Penisillinlerin üçüncü modifikasyonudur. Ampisillinin amidino derivativesi olan mesillinamin anaeroblara ve psödomonasa etkisi olmakla beraber bilhassa rezistan E. coli'lere karşı üstünlüğü bilinmektedir. Önemli bir anaerobik veya Gram (+)

Tablo — 2
SEFALOSPORİNLER (1,4)

Jenerasyon	PARENTERAL		ORAL	
	Jenerik	PREPARAT [®]	Jenerik	PREPARAT [®]
BİRİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER	Sefalotin Sefaloridin Sefazolin	KEFLİN LORİDİNE¹ SEFAZOL MAKSİPORİN ANCEF² KEFZOL	Sefaloglisin Sefaleksin Sefradin	KAFOCİN² MAKSİPOR ANSPOR² VELOSEF² SEFRİL
İKİNCİ KUŞAK SEFALOSPORİNLER	Sefamandoi Sefoksitin Sefuroksim Sefonisid Seforanid	MANDOL² MEFOXİN ZINOCEF MONOCİD² PRECEF²	Sefaklor Sefadroksil	CECLOR DURICEF ULTRACE F²
ÜÇÜNCÜ KUŞAK SEFALOSPORİNLER	Sefotaksim Moksalaktam Sefoperazon Seftriakson Seftazidim Sefsoludin Seftizoksım Sefmenoksım	CLAFORAN MOXAM¹ CEFOBİD ROCEPHİN FORTAZ² CEFTİZOX		

1 Artık üretilmiyor. 2 Türkiye'de mevcut değildir.

aktivitesi olmaksızın nisbeten geniş Gram (→) aktivite spektrumuna sahip olması tek özelliğidir. Farmakolojik özellikleri ampisiline benzer ve E. coli menenjit tedavisinde kullanılmıştır. Mesillinamin pediatrikdeki yeri henüz kesinleşmemiştir, ancak diğer Beta-laktam yeni antibiyotiklerin aktivitesini artırma kabiliyeti gelecekte önemli olabileceği düşünülmektedir.

SEFALOSPORİNLER (1, 3, 4, 10, 13)

Bu gruptaki antibiyotikler sefalosporin-C'nin semisentetik deriveleridir.

Etki Mekanizması: Sefalosporinler de penisillin gibi 7 PBP'den bir veya birkaçına bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini engellerler. Beta-laktam antibiyotiklerden farklı PBP'e bağlananlar birarada sinerjik etkili olarak kullanılabilir. Sefalosporinlerin antibakteriel etkinlikleri bakteri hücresine penetre olabil-

meleri ve hedef PBP'e yüksek affinite gösterebilmelerine bağlıdır. Bazı Gram (→) bakterilerin sefalosporinlere dirençli olmalarının nedeni sağlam fosfolipid membranlarla sarılı olmalarıdır, ikinci bir direnç mekanizması da Beta-laktam halkasını hidrolize eden Beta-laktamazların salınmasıdır. Çeşitli sefalosporinlerin Beta-laktamaz'a hassasiyetleri farklıdır. Gram (+) Beta-laktamazlara en dayanıklı olanları sefalotin, Gram (→) Beta-laktamazlara ise sefoksitindir.

Semisentetik Sefalosporinler molekül konfigürasyonu, geliştirilme tarihi ve antimikrobik aktivitelere dayanılarak 3 büyük gruba ayrılmışlardır (Tablo - 2).

I. Birinci Kuşak Sefalosporinler: Antibakteriel spektrumları benzerdir, sadece farmakokinetik özellikleriyle birbirlerinden ayrılırlar. I. kuşak sefalosporinler pek çok streptokok (S. viridans, S. pnömonia, Alfa-hemolitik Streptokok viridans, S. pyogenes, Be-

ta-hemolitik Streptokoklar) türüne etkilidir, ancak Streptokok fekalis tüm sefalosporinlere dirençlidir. Beta-laktamaz üretenleri de dahil olmak üzere stafilocoklar duyarlıdır. Fakat metisilline rezistans gösteren stafilocoklar genellikle sefalosporinlere de dirençlidir. Clostridium grubu Gram (+) bakteriler duyarlıdır. Listerialar ise orta derecede hassasiyet gösterir. Gram (—) enterobakterilere karşı etkileri sınırlıdır. Hastane dışında alınmış Gram (—) enterik basiller arasında- E. coli, Klebsiella pnömonia, Proteus mirabilis, salmonella ve shigella grubuna etkilidir. Neisseria grubu, Hemofilus influenza ve Bordetella pertussis yüksek konsantrasyonlarda duyarlıdır. Proteusların diğerleri, Psödomonas auroginosa ve Serratia marcescens kesinlikle dirençlidir. Bacterioides fragilis de rezistandır.

Penisillin allerjisi olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. İki grup arasında çapraz duyarlılık olabilir. Penisillin allerjili çocukların % 20 kadarı sefalosporine reaksiyon gösterir. İlk doz mecbur kalmadıkça hiçbir zaman IV verilmemelidir.

1. Sefalotin: Klinik kullanım alanına giren ilk sefalosporindir. Yarı ömrünün kısa oluşu 4 saatte bir doz ayarlamasını gerektirir. Pediatride kullanımı sınırlıdır. BOS'a geçişi yetersizdir.

2. Sefaloridin: Büyüklükte nefrotoksiktir. Pediatride fazlaca denenmemiştir. Doza bağlı olarak böbrekte proksimal tubulide hasara yol açması ve antibakteriel üstünlüğü olmaması sebebiyle tercih edilmez.

3. Sefazolin: Yarı ömrünün uzun oluşu, daha yüksek serum ve doku konsantrasyonları sağlaması ve IM enjeksiyonlarının daha iyi tolere edilmesi sebebiyle parenteral I. kuşak sefalosporin kullanımında tercih edilen ilaçtır.

4. Sefapirin

5. Sefaleksis: Oral absorpsiyonu iyidir-

6. Sefradin : Oral ve parenteral kullanılabilen tek sefalosporindir.

7. Sefaloglisin: İlk oral sefalosporindir, ancak absorpsiyonu iyi değildir.

Ciddi infeksiyonlardaki rolüne rağmen I. kuşak sefalosporinler A-grubu streptokoksik, diğer streptokoksik ve stafilokoksik deri infeksiyonlarında kullanılan daha eski ve dar spektrumlu ilaçlara üstün değildir. Verilen sefalosporinler böbrek yoluyla atıldığı için duyarlı bakterilerle oluşan üriner infeksiyonlarda da etkilidir.

Ciddi infeksiyonlarda oral kullanımdan önce parenteral tedavi ile klinik durum stabilize edilmeli, sonra uygun analog seçilmeli ve oral antibiyotik dozu mutad dozun 2-3 katı kadara ayarlanmalıdır.

Yaygın görülen infeksiyonlarda sefalosporinler nadiren ilk seçilecek ajandır. Geniş spektrumlu

tedavinin yerini mümkün olduğu kadar daha dar "belirli mikroorganizmaya yönelik" antibiyotikler almalıdır.

1. Kuşak Sefalosporinler SSS infeksiyonları dışındaki duyarlı bakterilerin yol açtığı infeksiyonlarda tek başlarına, ajanı belli olmayan ağır infeksiyonlarda geniş spektrum sağlamak amacıyla aminoglikozidlerle kombine parenteral yoldan kullanılırlar. Oral kullanılanları ise bilhassa penisillin allerjili çocuklarda duyarlı bakterilerin oluşturduğu hayatı tehdit etmeyecek derecedeki infeksiyonlarda ve başlangıçtaki parenteral sefalosporin tedavisine cevap veren hastalarda antibiyotik tedavisinin tamamlanmasında değer taşır.

II. İkinci Kuşak Sefalosporinler: I. Kuşak Sefalosporinlerden antibakteriel spektrumlarının proteus, klebsiella, E. coli gibi pekçok Gram (—) enterobakteriyi alacak şekilde genişletilmesiyle ayrılırlar. I. Kuşak sefalosporinler gibi nontoksiktirler ve sefuroksim dışında BOS'a geçmezler, psödomonas ve enterokoklara etkisizdirler. En büyük avantajları ise Beta-laktamaz üretenler de dahil H. influenza lara karşı çok etkin oluşlarıdır. Fiyatları oldukça pahalıdır.

1 Sefamandol: II. Kuşak sefalosporinlerin ilkidir. Pediatrik yönden sefamandol A-grubu streptokok, pnömokok ve H. influenza gibi pnömoni yapan bakteriel infeksiyonlarda, kemik-eklem infeksiyonlarında, bukkal ve orbital sellülitte, epiglottitide etkilidir. Sefamandol bu durumlarda bakteriel identifikasyon beklenmeden başlanabilir. BOS'a geçmemesi önemli bir dezavantajdır.

2. Sefoksitin: Stafilocoklara etkisiz, Gram (+) bakterilere diğer I. ve II. kuşak sefalosporinlerden daha az aktiftir. Ancak Gram (—) bakterilerin ürettiği Beta-laktamaz ile hidrolize son derece dirençlidir. Buna bağlı olarak diğer sefalosporinlere dirençli pekçok Gram (—) patojene etkilidir. Sefamandolden üstün olarak E. coli ve klebsiellaların rezistan suşlarına, Bacterioides fragilis ve anaeroblara etkilidir. Dezavantajı her 4 saatte bir dozlanmasının gerekliliğidir.

3. Sefuroksim: SSS'ne diffüzyonu iyidir ve H. influenza, Neisseria meningitidis ve Streptokok pnömonia'ya bağlı çocuk menenjitlerinde çok etkilidir. Alınan cevap ampicillin, kloramfenikol ya da ikisine birlikte alınan cevap gibidir. Toksikitesi azdır. IV iyi tolere edilir. Neonatal menenjitte kullanılmaz.

4. Sefonisid: Avantajı yarı ömrünün uzun oluşudur. Günde tek doz IV ve IM verilebilir. Az araştırılmış ve pediatride yeterince denenmemiştir.

5. Seforanid: Avantajı ve spesifik endikasyonu yoktur.

6. Sefaklor: Bazı pediatrik infeksiyonlarda oral kullanılan II. kuşak bir sefalosporindir.

7. Sefadroksil: I. kuşak sefalosporinler gibi değerlendirilen ve oral kullanılan bir antibiyotiktir. Yarı ömrü sefaleksinden uzun olup 12 saattir. İdrarla atılan sefadroksilin gecikmiş üriner ekskresyonu serum düzeyinin g¹rek yükselmesine yol açar ve günde 1-2 kez kullanıma imkanı sağlar.

III. Üçüncü Kuşak Sefalosporinler (1, 4, 13, 16): Daha önceki sefalosporinlerin Gram (→) aktivitelerinin geliştirilmesi çalışmalarında elde edilmiştir. Gram (→) bakterilerden salınan Beta-laktamazlara dirençleri artmıştır ve buna uygun olarak önceki sefalosporinlere ve aminoglikozidlere dirençli Gram (→) bakterilerden E. coli, klebsiella, enterobakter, proteus, providencia, citrobakter ve serratia'lara karşı üstün etkinlik sağlamışlardır. Ancak enterokoklar ve listeria'lara dirençlidir. Salmonella, shigella, neisseria ve H. influenza'ya da etkilidirler. Psödomonas auroginosa'ya in vitro aktivite gösterirler, ancak bu aktiviteleri aminoglikozidlerden daha azdır. Sefalotin ve aminoglikozidlere bir üstünlükleri de doku penetrasyonlarının daha iyi oluşu, BOS'da bakterisid konsantrasyonlara ulaşabilmeleri ve serum yarılanma ömürlerinin uzunluğudur. Kullanımdaki önemli bir dezavantajları oldukça yüksek olan fiyatlarıdır.

ilk III. kuşak sefalosporin 1981de kullanım alanına girmiş ve onu hızla diğerleri izlemiştir. Halen çeşitli safhalarda geliştirilme çalışmaları devam eden pek çok III. kuşak sefalosporin vardır.

1. Sefotaksim: Üçüncü jenerasyonun ilk ilacıdır. Antibakteriel spektrumu Gram (→) bakterileri ve birçok psödomonas suşlarını içine alır. Karbenisilline rezistan bazı psödomonaslara da etkilidir. Bununla beraber antipsödomonal aktivitesi orta derecededir ve % 30- 60 oranında rezistans bildirilmiştir. Gram (+) koklara da etkilidir, fakat bu etki sefalotin ve sefamandolden daha azdır. Sefotaksimin BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşması ile nonpsödomonal Gram (→) menenjitli hastaların tedavisinde kullanılabilceği düşünülmektedir. Renal ve hepatic yoldan elimine edilen sefotaksimin yarı ömrü 1,5 saattir.

2. Moksalaktam: 1-Oxa-Beta-laktam olan bu antibiyotik tamamen sentetik Beta-laktam antibiyotiklerin ilkidir. Yapı olarak gerçek bir sefalosporin değildir. Moksalaktam aralarında I. ve II. kuşak sefalosporinlere dirençlilerin de bulunduğu birçok Gram (→) mikroorganizmaya yüksek derecede etkilidir. Antipsödomonal aktivitesi sefotaksime benzer. Bakterioides fragilis dahil anaeroblara karşı aktiftir. Stafilokok ve streptokoklara etkisi, sefotaksimden daha azdır. BOS'daki düzeyinin serum konsantrasyonunun % 30'una kadar ulaşabilmesi psödomonas dışı Gram (→) menenjitlerin tedavisinde kullanılabilirliğini sağlar. Renal yolla atılan moksalaktamın yarı ömrü yenidoğan dışında 1,5 saattir, bu yarı ömür yeni-

doğanda 4,5-7,5 saate ulaşır ve dozajlamada yarı ömür bu özelliği gözönünde bulundurulmalıdır.

3. Sefoperazon: Stafilokok aureus, psödomonas, enterokoklar ve B. fragilis'e etkilidir. Daha az olmakla beraber serratia ve acinetobakter grubuna da etki eder. Serum yarılanma ömrü 2,4 saattir ve bu günde 2-3 defada uygulanabilirliğini sağlar. Renal ve hepatic yetmezlikte dozaj ayarlaması gerektirmez. Geniş spektrumu sebebiyle etkeni bilinmeyen sepsislerde ve bilhassa duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı infeksiyonlara karşı renal yetmezlikli ve hepatic problemlili hastalarda, lökopenili riskli hasta grubunda kullanılır.

4. Seftriakson: Etken mikroorganizmaları düşük konsantrasyonlarda inhibe etmesi ve kan-beyin bariyerini geçebilme kabiliyeti sebebiyle çocuk menenjitlerinin tedavisinde kullanılır, ilave olarak yarı ömrünün 6-7 saat oluşu günde 1-2 doz gibi kullanım kolaylığı sağlamaktadır. BOS'da Streptokok pnömonia, Hemofilus influenza tip-b ve Neisseria menenjitidis'e karşı yüksek bakterisidal aktivite gösterir. Ancak tedaviden alman sonuç alternatif daha eski tedavilerle aynıdır.

5. Seftazidim: Henüz klinik araştırma safhasındadır. Psödomonas auroginosa'ya karşı karbenisillin ve gentamisinden daha etkili bulunmuştur.

6. Sefsoludin: Dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Psödomonasa karşı olan yüksek aktivitesi karbenisillinden daha iyi ve gentamisin ile kıyaslanabilir durumda olup, diğer Gram (→) bakterilere karşı etkisi çok azdır. Karbenisilline dirençli psödomonas auroginosa genellikle sefsoludin'e hassastır.

III. Kuşak sefalosporinlerin klinik kullanımı in vitro çalışmaların çokluğuna karşın azdır. Önceki sefalosporinlerin ve aminoglikozidlerin yerini tamamen alamamışlardır. Gram (→) patojenlere karşı artmış aktivitelerine mukabil Gram (+) koklara karşı I ve II kuşak sefalosporinlerden daha az etkilidirler. Anaeroblara etkileri için de aynı durum geçerlidir. Sefotaksim ve seftriakson çocuk menenjitlerinin tedavisinde kullanılırsa da sefuroksime bir üstünlük yoktur. Moksalaktam E. coli menenjitlerinde aminoglikozidlerden daha etkili değildir. Aminoglikozidlerin istenmediği durumlarda (böbrek hastalığı, ailede sağırlık anamnezi) neonatal sepsislerde ve menenjitte ampisillinle beraber kullanılmalıdır, çünkü B-grubu streptokoklar, enterokoklar ve listeria'lara etkisi yoktur. Aminoglikozide dirençli infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Moksalaktam, sefoperazon ve sefotaksim intraabdominal mikst aerobik-anaerobik infeksiyonların profilaksi ve tedavisinde kullanılabilir (8, 13,16).

Sefalosporinlerin Yan Etkileri: Toksik yan etkileri azdır. Lokal yan etkileri IM enjeksiyonlarının ağırlı oluşu ve IV kullanımda görülebilen

tromboflebittir. Sistemik yan etkileri nadirdir. % 2-5 vakada ateş, döküntü, serum hastalığı, eozinofili gibi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Penisillin allerjisi olanlarda çapraz reaksiyon görülebilir. Sefaloridin dışında nefrotoksisite çok azdır ve bazen interstisiyel nefrit görülür. Hematolojik yan etkileri arasında % 3 vakada Coombs (+)'liği, geçici trombositopeni ve lökopeni zikredilebilir ki, bunlarda oldukça nadirdir. Hepatik yan etkileri karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulmadır. Gastrointestinal sistemde psödomembranöz kolit görülebilir. Ayrıca kullanılan hastalarda yalancı glukozüri tesbit edilir (4).

BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ (14, 15, 18, 21):

Son yıllarda Beta-laktam halkası ihtiva eden antibiyotiklere karşı bakterilerin Beta-laktamaz üretmeleri üretmeleri sonunda ortaya çıkan rezistansın kaldırılması çalışmaları neticesinde kullanım alanına girmişlerdir. Beta-laktamaz inhibitörleri bu sebeple kemoterapide önemli bir yer alma yolundadırlar. Bunlar beta-laktamazları inhibe ederek veya parçalamak suretiyle beraber kullanıldıkları geniş spektrumlu ancak beta-laktamaza duyarlı antibiyotiğin etkinliğini arttırmırlar.

Bakteriel rezistansın en çok rastlanan şekli Stafilokok aureus gibi beta-laktamaz üreten bakterilerin penisillinler gibi yapısında beta-laktam halkası bulunan antibiyotikleri inaktivasyona uğratmalarıdır. Bunun yanı sıra beta-laktam antibiyotiğe hassas bazı Gram (—) ve anaerob mikroorganizmaların zamanla rezistans kazandığı da tesbit edilmiştir. Burada yetersiz kullanılan antibiyotiğin beta-laktamaz salınımını uyarması sözkonusudur.

Beta-laktam halkası ihtiva eden ilaçlar kullanılmaya başlanıldığından beri bakterilerde bu ilaçları hidrolize eden enzimlerin bulunduğu belirlenmiştir. Bu problemi halletmek için yapılan çalışmalar, beta-laktamaz inhibitörlerinin bulunması yönünde gelişmiştir. Beta-laktamaz inhibitörlerinin bulunması ile ilgili ilk veriler beta-laktam antibiyotiklerin kullanılması sayesinde elde edilmişlerdir. Bu maksatla kullanılan metisillin ve izoksazol penisillinlerin zayıf etkili inhibitör oldukları ve ancak yüksek dozlarında inhibisyon yapabildikleri anlaşılmıştır. Beta-laktamaz inhibitörü olarak kullanılan sefalosporinlerden sefoksitin ve moksalaktam klinik öneme sahip ajanlar olarak inhibisyon için kullanılmamaktadır.

Beta-laktam antibiyotiklerden klavulanik asit ve sulbaktam detaylı olarak araştırılmış ve beta-laktamaz inhibitörleri olarak klinik kullanım alanına girmişlerdir. Bu maddelerin sefalosporinaz olarak bilinen enzimlerin inhibitörü olarak etkileri daha zayıftır. Beta-laktam antibiyotikleri ile inhibitörlerin kombinasyonu tek başına beta-laktam antibiyotiğin spektrumundan daha geniş bir spek-

truma sahiptir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmı (bir inhibitör + ampicillin) ve (bir inhibitör + amoksisillin) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tikarsillin veya piperasillin gibi daha geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler ile bir inhibitörün kombinasyonu şeklinde çalışmalar da vardır.

1. Klavulanik Asit (19, 20, 21): Bir beta-laktamaz inhibitörü olup, *Streptomyces clavuligerus* kültürlerinden elde edilmiştir. Tek başına antibakteriel aktivitesi düşük düzeydedir. Fakat Penisillin-G ile kombine edildiğinde penisilline rezistan olan klebsiella infeksiyonlarında başarı sağlanmıştır. Klavulanik asitin Gram (+) ve Gram (—) birçok bakterinin ürettiği beta-laktamazı inhibe ettiği gösterilmiştir. Beta-laktamazlar penisillin ve sefalosporinlere dirençli bakteriler yönünden önemlidir. Bu enzimler beta-laktam halkası ihtiva eden moleküldeki siklik amidi hidrolize ederler. Gram (+) bakterilerin beta-laktamazları ekzoenzimlerdir. Hastanelerde endemik olan *Stafilokok aureus*'ta beta-laktamaz önemli miktarda üretilir ve klavulanik asit tarafından inhibe edilir. Bazı enterobakteriler, *E. coli*, *shigella* ve *psödomonas* türlerinin ürettiği beta-laktamazlar klavulanik asit tarafından inhibe edilemezler. *Legionella*, *bakterioides* ve klebsiellalara ait beta-laktamazlar ise klavulanik asit ile inhibe olurlar:

Klavulanik asidin beta-laktamaz üreten stafilokok, klebsiella gibi birçok bakteride amoksisillin, ampicillin, mezlosillin ve sefoperazon ile kombine olarak sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. Kompetitif inhibisyon yaptığı kabul edilen klavulanik asit beta-laktamaz enzimi etkilerken çoğu defa kendisi de etkisiz hale gelir ve enzimi parçalar. Bu yüzden susid inhibitör olarak da kabul edilmektedir.

Klavulanik asit gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur. Amoksisillin ile kombinasyonun herbir ilacın farmakokinetiğine göre önemli bir farkı yoktur. Farmakokinetik özellikleri çocuklarda ve erişkinlerde hemen aynıdır. Amoksisillin ve tikarsillin ile kombine edilen ilaç IV perfüze edilirse süratle vücut dokularına dağılır. Klavulanik asidin serum yarılanma süresi amoksisilline göre anlamlı olarak düşüktür. Doz tayini genellikle amoksisillin ve tikarsillin gözönüne alınarak yapılır. Klavulanik asit inflamasyonun olmadığı hallerde, menenkslere geçmez; menenjitti hastalarda büyük IV dozlardan sonra BOS'a bir miktar geçebilmektedir. Plasentayı geçebilen klavulanik asit yenidoğan kordon kanında ve amniotik sıvıda tesbit edilmiştir. Süte geçişi henüz gösterilememiştir.

Klavulanik asidin amoksisillin ve tikarsillin ile kombine kullanımına dair önemli bir yan etki bildirilmemiştir. Cild reaksiyonlarının sıklığı penisillin kullanımındaki gibidir. Gastrointestinal yan etki olarak oral kullanımda diyare ve bulantı bildirilmiştir.

Amoksilin + Klavulanik Asit: Bu kombinasyon beta-laktamaz üreten stafilokoksik deri infeksiyonları, H. influenzae'ye bağlı otitis media, E. coli ve klebsiella'lara yol açtığı üriner infeksiyonlarda başarıyla kullanılmıştır. Tek başına kullanıldığında amoksiline dirençli bazı bakterilerin yol açtığı alt solunum yolu ve üriner infeksiyonlarda klavulanik asitle kombine amoksilinin etkili olduğu da bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise Amoksilin/klavulanik asit kombinasyonunun 5/1 oranında ve kg başına 25 mg/5 mg olarak kullanılmasının hassas bakterilerin etkin olduğu infeksiyonlarda yeterli olduğu gösterilmiştir (19, 20).

2. Sulbaktam (14, 15): Bir idesamino penisillin sülfon bileşimidir. Gram (+) kokların çoğuna, enterobakterilere ve psödomonasa karşı etkindir. Sulbaktam da klavulanik aside benzer şekilde suisid inhibitör olarak etki eder. Sulbaktam penisillin ve sefalosporinlerle sinerjistik etkilidir. Farmakokinetik özellikleri ampisillin ve rnoxilline benzer. Parenteral kullanılmaktadır. IV verildiğinde serum yarılanma süresi 1 saattir. İnflamasyon halinde bile menenklere geçme oranı düşüktür.

Ampisillin + Sulbaktam (21): Ampisillin/Sulbaktam'ın 2/1 oranındaki kombinasyonu beta-laktamaz üreten ve tek başına ampisilline dirençli olan stafilokok, klebsiella, hemofilus, E. coli ve bakterioides türlerini etkiler. Bu kombinasyona ilişkin önemli hematolojik, renal, hepatik ve Santral Sinir Sistemi ile ilgili yan etki bildirilmemiştir. IV kullanımdan sonra önemli bir problem teşkil etmeyen diyare oral kullanımda önem arz etmektedir.

Beta-laktamaz üreten H. influenza, N. gonore, B. fragilis ve S. aureus infeksiyonlarında iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Beta-laktamaz üreten enterobakterilerin sebep olduğu infeksiyonlarda bu kombinasyonla tedavi edilen vakalar da kaydedilmiştir.

Dozajlama yapılırken ampisillin gözönünde bulundurulmaktadır.

AMİNOGLİKOZİDLER (2, 3, 8, 9, 17):

Farmakokinetik, antibakteriel ve toksisite özellikleriyle birbirlerine benzeyen bu grupta streptomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, arnikasin, sisomisin ve netilmisin yer alır. Neomisin ve spektinomisin de bu grupta yakından ilgilidir. Aminoglikozidlerin ilk semisentetik örneği olan Arnikasin 1972'de üretilmiştir. Yeni örnekleri daha etkili olduklarından değil daha önceki aminoglikozidlere rezistans gelişimi sebebiyle klinik yararlılık göstermektedirler. Aralarında invitro etkinlik farkları vardır. Ancak bu durum çok farklı klinik etki oluşturmaz. Duyarlı bakterilere karşı birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Aminoglikozidlerin aktivitesi bakteri hücre duvarından içeri penetre olmaları, hücre membranını aktif

oksijene bağımlı bir süreç sonunda kısmen de pasif difüzyon yoluyla geçmeleri, nihayet spesifik ribozomal proteinlere bağlanarak bakteriel protein sentezini inhibe etmeleri sonucudur.

Aminoglikozidlere rezistans 3 şekilde gelişebilir:

1. Ribozomal proteinlerde değişiklik meydana gelişi,
2. Bakteriye; permeabilitenin değişmesi,
3. Bakterinin aminoglikozidler metabolize eden enzimler salması: Bu mekanizma pratikte en önemli olamdır, Aminoglikozidler içinde bu enzimatik modifikasyona en duyarlı olanı Kanamisin, en dirençli olan ise Amikasin'dir (9).

Farmakokinetik; Özellikleri: Oral absorpsiyonları düşük olduğundan sistemik etki için parenteral kullanılmalıdır. Lokal etki temini için hepatik komada Neomisin, nekrotizan enterokolitte Gentamisin kullanılabilir. Vücut dokularına iyi dağılırlar. Primer olarak vasküler kompartmanda kalırlar. İnterstisiyel, peritoneal sıvı ve asitte yeterli konsantrasyonlara ulaşabilirler. Sinoviya iyi geçerler. Kemik, kas ve yağ dokularındaki dağılımları iyi bilinmemektedir. Kanamisin, Gentamisin ve Arnikasin intratekal ve intraventriküler verildiğinde BOS'daki konsantrasyonu yükselmekte ancak bu mortaliteyi değiştirmemektedir.

Aminoglikozidler kistik fibrozisli hastalarda psödomonaslara karşı kullanılmışlarsa da parenteral yoldan verildikten sonra balgam ve bronşial sekresyonlardaki konsantrasyonlarının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın akciğer parankimi çok vasküler bir doku olduğundan akciğerdeki konsantrasyonları vasküler alandakine yakın düzeye ulaşır. Aminoglikozidlerin renal korteks ve idrarda konsantrasyonları bilinmektedir.

Aminoglikozid antibiyotikler böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla değişmeden atılırlar. Bu eliminasyon böbrek matürasyonu ile yakından ilgilidir. Proksimal tubuliden ve peritubuler kapillerden bir kısmı reabsorbe edilir.

Yan Etkileri: Nefrotoksisite, ototoksisite ve pek az görülmekle beraber nöromusküler blokaj başlıcalarıdır. Bunlar çocukluk çağında bilhassa yeni aminoglikozidler için nadir görülmektedir. Nefrotoksik etki büyük ölçüde reversiblen, vestibulokoklear bozukluklar ise kalıcıdır.

1. Nefrotoksisite:

Glomerüler filtrasyonla itraht edildikten sonra kısmen tubuler reabsorpsiyonla proksimal tubul hücrelerine içine alınan ilaç orada bağlanır ve tedvi sürdürülürse hücre içinde birikerek toksisiteye yol açar. Sonuç proksimal tubul hücrelerinin ölümüdür. Bunu takiben regenerasyon başlar. Bu yeni hücrelerin özelliği aminoglikozidlerin toksik etkilerine daha az

duyarlı olmalarıdır, bu rezistansın mekanizması bilinmemektedir. Aminoglikozid toksisitesindeki süreç yönünden renal tubuler indislerin izlenmesi tubuler fonksiyon üzerine ilacın etkisini göstermektedir. Nefrotoksisteyi değerlendirmek için;

- Üriner Beta₂ mikroglobulinlerin ölçülmesi
- Renal tubuler silendir sayısının takibi

Bazı renal enzimler (Alanin aminopeptidaz, N-asetil-Beta-glukozamidinaz)in izlenmesi gereklidir.

Nefrotoksistenin çeşitli devreleri tanımlanmıştır. Patoloji ağır metallerle intoksikasyondaki gibidir.

1. devre: Fonksiyonel Bozukluk: İdrarda Beta₂ mikroglobulin artması ile yansımaktadır.

2. devre: Strüktürel Hasar: Proksimal tubuler hücreler hasarlıdır. İdrarda renal enzimler ve silendirler artmıştır. Proksimal tubuler hücreleri dökülür ve nefron su-elektrolit regülasyonunu yapamaz.

3. devre: Glomerüler filtrasyonun tamamen durması ile karakterizedir. Kreatinin yükselmiştir.

4. devre: Sellüler regenerasyon başlar. Bebek ve çocuklarda nefrotoksiste az görülür. Gentamisin yerine etki spektrumu ve biyolojik özellikleri farklı olmayan Amikasin ve Tobramisin gibi yeni aminoglikozidler daha az nefrotoksik ajanlar olarak kullanılabilir. Nefrotoksiste yönünden bilinmesi gereken bir nokta da üre ve kreatinin değerlerinin ancak nefrotoksistenin ilerlemiş dönemlerinin göstergesi olduğudur, başlangıç devresinde nefrotoksistenin gözden kaçmasını engelleyemez (9).

2. Ototoksiste.

Tüm aminoglikozidlerin farklı derecelerde olmak üzere ototoksik etkileri vardır. Aminoglikozidler endolenfte iyonik konsantrasyonu değiştirerek ototoksiste yol açarlar. İnternal sellüler yapılarda direkt ve indirekt osmotik hasar oluştururlar. Böbrek fonksiyonu bozursa, başka ototoksik ilaçla birlikte kullanılıyorsa ve total doz yüksek tutulmuşsa ototoksiste görülme oranı yüksektir.

Streptomisin in vestibuler toksisitesi aminoglikozidlerin dikkatini çeken ilk yan etkisi olmuştur. Bugün Neomisin, Kanamisin, Amikasin'in daha çok kokleotoksik, Gentamisin ve Tobramisin'in ise vestibulotoksik oldukları bilinmektedir. Ototoksistenin ilk belirtileri kulak çınlaması, baş dönmesi, kulakta dolgunluk hissi ve odyogramda yüksek frekanslara cevabın değişmesidir. Ototoksiste çocukluk çağında nefrotoksisteye kıyasla daha sık görülmektedir.

3. Nöromuskuler blokaj:

Çok az rastlanan kuru benzeri zayıf nöromuskuler blokaj daha çok Neomisin in cerrahide seröz

yüzeyler üzerine direkt olarak verilmesi ile görülür, ancak parenteral kullanımdan sonra da bildirilmiştir.

Bu etki genel anestetiklerle artar. Yine gentamisin ve kanamisin'in Botulismus'ta mevcut nöromuskuler zayıflığı daha da arttırdığı bildirilmiştir.

Antibakteriel Spektrumları

Aminoglikozidler esas olarak aerobik ve fakültatif Gram (−) mikroorganizmalar üzerine etkilidir. Aktivite spektrumu etkinlik, rezistans gelişmesine dayanıklılık bakımından şöyle sıralanabilirler (9):

Amikasin > Tobramisin > Gentamisin > Kanamisin > Streptomisin.

Gram (+) koklardan streptokok ve Listeriamonositogenes'e etkisizdirler, çünkü bu bakterilere penetre olamazlar. Stafilokoklar invitro olarak hassastır. Yeni aminoglikozidler Gram (−) koklara, gonokok, menengokok, Hemofilus türleri gibi de etkilidir. Yine amikasinin Nokardia astroides'e etkili olduğu gösterilmiştir.

Yeni penisillinler ile birlikte sinerjistik olarak kullanılabilirler, Gram (−) infeksiyonlarda etkili bakterisidal ajanlar olmaları dolayısıyla aminoglikozidler çok yaygın uygulama alanı bulmuşlardır. Yeni Beta-laktam antibiyotiklerinin psödomonas dahil geniş bir spektrumda antimikrobiale aktivite göstermeleri ve güvenilirliklerinin yüksek oluşu, pediatrik hastalardaki ağır infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidleri ilk seçilen ilaç olmaktan çıkarmıştır.

Yine de aminoglikozidlerin seçilmesi halinde yaşa uygun doz kullanılmalı, mümkünse ilacın serum konsantrasyonları izlenmeli ve yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır (3, 5, 9).

Aminoglikozid kullanımında antibiyogram ve toksiste yönünden hastaya ait özellikler göz önünde bulundurulmalıdır (9):

— Aminoglikozidlerin en çok kullanıldıkları yaş grubu yenidoğan dönemidir.

Antibiyotik tedavisine ihtiyacı olan kritik durumdaki bir yenidoğanda olması beklenen pO₂ ve pH düşmesi halinde aminoglikozidlerin aktivitesinin azalması paradoksaldır.

Aminoglikozidlerin sıklıkla kullanıldığı bir diğer grup olan maligniteli, immun sistemi baskılanmış hastalarda nefrotoksiste yönünden daha da dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu hastalara birincil hastalıkların tedavisi için verilen kemoterapötiklerin bir kısmı ile aminoglikozidler nefrotoksiste bakımından additif etki gösterirler. Kistik fibrozisli hastalarda Gentamisin ve Tobramisin klirensinin arttığı, ayrıca bu antibiyotiklerin bronşial sekresyonlara penetrasyon gücünün az olduğu bilinmektedir. Bu sebeple kistik fibrozisli hastalara aminoglikozid verilmesi gerektiğinde alışılmış dozların üzerine çıkılması uygundur. (7, 8, 9).

1. Streptomisin
2. Kanamisin
3. Gentamisin: Farmakolojik ve strüktürel yönden kanamisin'e benzer. Daha önceki aminoglikozidlerden farklı olarak bazı psödomonasları ve kanamisin'e dirençli enterobakterileri de inhibe eder.

Ototoksik tesiri ile sağırılık oluşursa irreversible'dir. Yenidoğan döneminde Gentamisin olan çocuklarda 4 yıllık izlemede toksisite tesbit edilmemiştir (9).

Sadece en yararlı olduğu endikasyon alan kanamisin'e dirençli Gram (-) infeksiyonlarda kullanılmaktadır. Beta-laktamaz'a dirençli penisillinler ile kombine olarak stafilokok infeksiyonlarında kullanılırsa da kombinasyonun tek başına antistafilokoksik penisilline üstünlüğü yoktur.

Ayrıca bu kombinasyon nefrotoksisiteyi arttırır. Psödomonas infeksiyonlarında Karbenisillin ile kombinasyonu iyi sonuç vermektedir. İmmun yetmezlikli hastaların infeksiyonlarında sefalosporinlerle kombine olarak kullanılabilir.

4. Tobramisin: Yeni aminoglikozidlerdendir. Mikrobiyolojik yönden Gentamisin'e benzer. Gentamisine dirençli bakteriler genellikle tobramisine de dirençlidir.

5. Amikasin: İlk semisentetik aminoglikozid olup kanamisinden türetilmiştir, ancak antibakteriel özellikleri Gentamisin'e benzer. Gentamisin ve Kanamisin'e rezistan bakterilerin tedavisinde kullanım alanı bulur. Aminoglikozidleri modifiye edici enzimlere direnci nedeniyle en geniş aktiviteye sahiptir. Gebelikte kullanıldığında plasentadan geçebilen amikasin III. trimester de intrauterin infeksiyonlarda ve amniotiste kullanılır.

6. Sisomisin: Gentamisin'e benzer. Gentamisin ve tobramisin'in antibakteriel niteliklerine sahiptir. Bunlara dirençli proteus, enterokok ve klebsiella suşlarında sisomisine rezistans oluşumu daha az orandadır. Pediyatrik yaş grubunda dozlanması ve klinik yeri konusundaki araştırmalar henüz yeterli değildir.

7. Netilmisin: Sisomisin derivesi olup daha yüksek aktivitesi yanında düşük toksisitesi sebebiyle kullanım alanına girmiştir. Ancak klinik araştırmalar netilmisin ile de yeterli düzeyde değildir. Psödomonas bakteriemisinin tedavisinde iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (7).

8. Spektinomisin: Gerçek aminoglikozid değil aminosiklitoldür. Tek kullanım alanı penisillin kullanılmayan akut, komplike olmayan gonokoksik üretrit, servisit ve proktitdir. Çocukta kullanılması tavsiye edilmemektedir.

9. Neomisin: Kanamisin'e benzer. Toksisitesi sebebiyle klinikte kullanımı sınırlıdır. Sistemik kullanılmaz. Gastrointestinal yoldan çok az emilir. Bu

sebeple E. coli'nin duyarlı suşlarıyla oluşan bebek İshallerinde kullanılabilir. Salmonella ve shigellalara etkisizdir.

Yenidoğana ve bilhassa prematürelere yüksek dozda veya uzun süre verilmemelidir, % 10'u emilebilir.

Enteropatojen E. coli enteritlerinde 4-5 günden uzun süre kullanılmasının yararı yoktur. Malabsorbsiyon sendromu sıklığını arttırmaktadır. 8. kafa çiftine toksisitesi ve yanında önemsiz kalın bir yan etkisi de yaygın allerjik reaksiyona yol açabilmektedir.

TRİMETOPRİM + SULFAMETOKSAZOL (TMS) (2, 3,10)

Trimetoprim ve Sulfametoksazol ayrı ayrı etkili antibakteriel ajanlardır. Ko-trimoksazol kısa adıyla tanınan trimetoprim ve sulfametoksazolün 1 ve 5 oranındaki kombinasyonu birçok bakteriye karşı oluşan sinerjik etki nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.

PABA analogu olan Sulfametoksazol dihidrofolik asit sentezini inhibe ederek, trimetoprim ise dihidrofolik asidin tetrahidrofolik aside redüksiyonunu sağlayan dihidrofolik asit redüktazı inhibe etmek suretiyle mikrobial folik asit sentezini bozarak etki gösterirler. İnsan folik asit sentez edemediği için TMS selektif olarak mikrobial hücreleri etkiler.

Oral alımından sonra tamama yakını absorbe edilir. Yarı ömrü böbrek fonksiyonları normal ise 11-15 saattir.

BOS, safra, orta kulak sıvısı, idrar, plevral sıvı, aşağı solunum yolu sekresyonlarında **terapötik konsantrasyonlara** ulaşır. Birbirlerinin etkisini arttıran trimetoprim/sulfametoksazol 1/5 oranında verildiğinde serumda sinerjik aktivite için optimal olan 1/20 oranına erişirler.

Antibakteriel Spektrumu: Çeşitli Gram (+) ve (-) bakterilere ve nonbakteriel mikroorganizmalara (toksoplazma vb) etkilidirler. Enterobakteriler özellikle duyarlıdır. E. coli, Proteus mirabilis, H. influenza, streptokok pnömonia, Neisseria meningitis, shigellalar, Salmonellalar, Vibriyon kolera, Streptokok pyogenes, nokardia, klamidya, Pnömosistis karinii duyarlıdır. Daha az olmak kaydıyla indol (+) proteuslar, Neisseria gonore, Klebsiella enterobakter Brucella, Sitrobakter, Serratia marcescens'e de etkilidir. Psödomonas auroginosa ise rezistandır.

Klinik Kullanım: Son 10 yıldır aşırı kullanılmıştır. Üst solunum yolu infeksiyonu, otitis media, pyodermi ve gastroenteritlerde diğer alternatif tedavilere üstünlüğü yoktur. 2 yaş altında toksisite verileri tam olmadığından yenidoğan döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır.

Tablo... 3

Antibiyotiklerin BOS'a Geçişine İnflamasyonun Etkisi (7)

Antibiyotikler	BOS'daki İlaç Düzeyi (% Serum Düzeyi Olarak)	
	NORMAL	İNFLAMASYON
Ampisillin	0 - 5	10 - 20
Kloranifencikol	20 - 50	20 - 50
Metisillin	5 - 15	10 - 30
Nafsillin	0 - 5	15 - 30
Penisillin-G	0 - 20	30 - 40

Başlıca Kullanım Yerleri:

- üriner infeksiyonlar,
- Otitis media,
- Shigellozis,
- Pnömosistis karinü pnömonisi,
- İmmunosupressif hastalarda profilaksi.

MAKROLİD ANTİBİYOTİKLER (ERİTROMİSİN vb) (2, 3, 10).

Bir makrosiklik lakton halkası ve bu halkaya bağlı bir veya iki deoksiriboz molekülünden oluşurlar. Prototipi olan eritromisin hafif ve orta şiddet-teki infeksiyonlarda penisilline alternatif olarak kullanılmaktadır. Grubun diğer üyeleri olan oleandomisin[^] karbomisin, spiramisin ve ilgili olan novobiocin yeterli antibakteriel aktiviteleri olmadığından ve toksik etkileri sebebiyle pediatrik pratiğe girememişlerdir. Eritromisin bakteri ribozomunda 50-s subunite bağlanarak transpeptidasyon ve/veya translokasyonu bloke ederek RNA'ya bağlı protein sentezini inhibe eder ve bakteriyostatik etki gösterir. Alkalen ortamda tesir artmaktadır.

Klinik Kullanım: Orta derecede etkili bir antibiyotik olduğundan göreceli kendiliğinden iyileşebilen ve hayatı tehdit etmeyen infeksiyonlarda rahatça kullanılabilir. En az toksik etkili antibiyotik oluşu da bir avantajdır.

- Stafilokoksik/streptokoksik yumuşak doku infeksiyonları impetigo,
- Mikoplazma pnömonileri, klamidy infeksiyonları ,
- Difteride tedavi ve korinebakteriyi nazofarenksten eradike etmek, Otitis media/H. influenza orijinli ise sulfonamidlerle beraber,
- Püstüler akne,
- Penisillin allerjisinde alternatif olarak kullanılır.

Boğmaca da kullanılmakta ise de boğmacanın gidişini değiştirdiğini gösteren bir veri yoktur.

Tablo - 4

Sinerjik Antibiyotik Kombinasyon örnekleri (8)

Penisillin	+	Aminoglikozid
Ampisillin	+	Aminoglikozid
Metisillin	+	Aminoglikozid
Nafsillin	+	Aminoglikozid
Oksasillin	+	Aminoglikozid
Karbenisillin	+	Aminoglikozid
Tikarsillin		Aminoglikozid
Piperasillin	+	Aminoglikozid
Mezlosillin	4	Aminoglikozid
Vankomisin	+	Aminoglikozid
Sefalosporin	+	Aminoglikozid
Yeni Penisillinler	+	Sefalosporinler (nötropenik hastalarda)
Vankomisin	+	Rifampisin
Penisillin	+	Kloramfenikol (SSS ini'.da): In vitro sinerjizm gösterilmiştir.
Penisillin	+	Metronidazol (SSS inf. da).

LİN KOMİSİN -KLİNDAMİSİN (2, 3, 10)

Eritromisin ile aynı etki mekanizmasına sahip olan Linkomisin ve klindamisin hafif ve orta şiddet-teki infeksiyonlardaki penisilline alternatif olarak kullanılabilir.

Bu antibiyotikler Gram (+) koklara özellikle A-grubu Beta hemolitik streptokoklara, Streptokok pnömonia ve Stafilokok aureus'a etkilidir. Klindamisin prinier antimikrobial ajan olarak anaerobik Gram (—) sporsuz basil ve bilhassa bakterioides infeksiyonlarında kullanılır. Ancak ciddi toksisiteyi sebebiyle kullanımları bakterioides ve duyarlı anaerobik infeksiyonlar ile nadiren diğer antibiyotiklerle tedavi edilemeyen Gram (+) infeksiyonlar olarak sınırlandırılmıştır.

Yan etkilen:

Linkomisinin yan etkileri daha fazladır, % 20-50 hastada diare ve psödomembranöz kolit gelişebilir. Klindamisinin yan etkileri de benzer olup daha az görülür. Diare % 2-20 hastada bildirilmiştir.

Psödomembranöz Kolit: Hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Antibiyotikle barsak florası baskı altına alındığında dirençli bakteriler üremektedir. Bu grupta toksin oluşturan Clostridium difficile şuşları da vardır. Oluşan toksinin etkisiyle kolit oluşmaktadır. Psödomembranöz kolitin ortaya çıkması için floranın etkili olarak eliminasyonu gerekmektedir. İlaç kesildikten haftalarca sonra kendini gösterebilir. Semptomları bulantı, kusma, karında kramplar , ishal, ateş, dışkıda kan ve mukus bulunmasıdır. Oral

Tablo - 5
Antimikrobia Tedavide Kombinasyonlar (8)

Mikroorganizma	İnfeksiyon	Sinerjistik Kombinasyon	Ana tıbbi kombinasyon	NOT
GRAM POZİTİF MİKROORGANİZMALAR				
Stafüokok aureus	Endokardit	(Metisilin, Oksasillin Nafsilin, Vankomisin) + Aminoglikozid	()	Bu kombinasyon ilk 3-5 gün kullanıldıktan sonra Aminoglikozid kesilir.
Stafüokok epidermidis	Kapakçık replasmanı, BOS' şanti Endokarditi	(Metisilin, Oksasillin Nafsilin, Vankomisin) + Aminoglikozid	(-)	Rifampisin BOS ve serumda bakterisidal konsantrasyonu artırır. Bakteri aminoglikozide rezistan ise kullanılabilir.
Enterokoklar	Endokardit Baktenemi	(Penisillin, Ampisillin Vankomisin) + Aminoglikozid	(-)	Rifampisin bakterisidal konsantrasyonu artırabildiği için aminoglikozid yerine sinerjistik olarak kullanılabilir.
Streptokok pnömonia B-grubu streptokoklar	Menenjit	(-)	Penisillin + (Kloramfenikol Tetrasiklin)	
Diğer streptokoklar	Endokardit	Penisillin + Aminoglikozid	(-)	Penisillinlerin yanı sıra Aminoglikozidlerin 2 hafta kullanımı yararlı olacaktır.
Listeria monositogenes	Menenjit, Bakteriemi	(-)	(Penisillin Ampisillin) + Kloramfenikol	
GRAM NEGATİF MİKROORGANİZMALAR				
Psödomonas auroginosa	Bakteriemi, Pnömoni Endokardit	Karbenaşillin, Tikarsillin) + Aminoglikozid	(-)	Kistik fibrozisteki infeksiyonda Tikarsillin + Tobramisin tercih edilir.
Klebsiella pnömonia	Pnömoni	Kloramfenikol + Aminoglikozid	Tobramfenikol + Aminoglikozid	Sinerji'nin in vitro gösterilmiştir. Klinik kontrollü çalışmalar eksiktir.
Hemofilus influenza	Menenjit	(-)	(-)	Tedaviye Ampisillin + Kloramfenikol ile başlanır. Hassasiyet testlerine göre tekiyle tedavi sürdürülür.
Diğer Gram (-) basiller	Bakteriemi, Endokardit		Kloramfenikol + Aminoglikozid	

vankomisin ve metronidazol ile tedavi edilir. Bazen steroid kullanımı ve cerrahi tedavi gerekmektedir.

Klinik Kullanım: Linkomisin klindamisin'den üstün değildir ve pediatriye kullanılışı sınırlıdır. Klindamisin absorpsiyon antibakteriel spektrum ve toksisite yönündeki üstünlükleri ile linkomisine tercih edilmektedir.

KOMBİNE ANTİMİKROBİAL TEDAVİ (2, 3, 8, 10, 11)

Kombine antibiyotik kullanımının hedefleri:

1. Antibiyotiklere rezistans gelişimin önlenmesi,
2. Etkeni belirlenemeyen ağır infeksiyonlarda geniş antibakteriel spektrum sağlamak,
3. Birden fazla bakteri ile gelişen infeksiyonların tedavisi,

4. Kombine edilen herbir antibiyotik dozunu ve buna bağlı olarak toksisitelerini azaltmak,

5. İnfeksiyon etkenlerine karşı sinerjik etki sağlamak.

Sinerjik antibiyotik kombinasyon örnekleri Tablo — 4'de ve Antimikrobia tedavide kombinasyonlar ise Tablo — 5'de gösterilmiştir.

Kombine antimikrobia tedavinin başarısında konakçıya ait faktörler:

1. Antibiyotik Verilme Yolu:

— Oral yol: Haçların gastrointestinal yoldan absorpsiyonu barsak pH'sı, midenin boşalma süresi, barsak yüzeyinin emilime uygunluğu ve barsak pasajının hızı gibi faktörlere bağlıdır.

Pediyatrik Kullanımda Antimikrobiyal İlaçlar
(Yenidoğan Dönemi Sonrasında)

Ajan, Jenerik	YOL	Dozaj / kg / 24 Saat / Sıklık	
		Orta tnf. da:	Ağır İni. da:
Floksasillin	P.O., IM	50-100 mg/4 Doz UAD: 2-4 gr	190-200 mg/4-6 Doz GAD: 4-12 gr
GENİŞ SPEKTRUMLU PENİSİLLİNLER			
Ampisillin	IM, IV P.O.	100-200 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr 100-200 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	200-400 mg/4-6 Doz GAD: 8-12 gr Kullanılmaz
Amokisillin	P.O.	50-75 mg/3 Doz GAD: 1,5-3 gr	Kullanılmaz
Mezlokisillin	IM, IV	200-300 mg/4-6 Doz GAD: 16-24 gr	200-300 mg/4-6 Doz GAD: 16-24 gr
Karbenisillin	IV	100-200 mg/4 Doz GAD: 4-8 gr	400-600 mg/4-6 Doz GAD: 20-30 gr
Karindasillin	P.O., IM, IV	50-100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	200-300 mg/4-6 Doz GAD: 8-12 gr
Piperasillin	IM, IV	200-300 mg/4-6 Doz GAD: 16-24 gr	200-300 mg/4-6 Doz GAD: 16-24 gr
Tikarsillin	IV	50-100 mg/4 Doz GAD: 4-8 gr	200-300 mg/4-6 Doz GAD: 12-24 gr
SE FALOSPORİNLER			
Sefalotin	IM, IV	40-80 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	100-150 mg/4-6 Doz GAD: 8-12 gr
Sefazolin	IM, IV	50 mg/4 Doz GAD: 2 gr	100 mg/4 Doz GAD: 4-6 gr
Sefradin	P.O. IM, IV	50 mg/4 Doz 50 mg/4 Doz GAD: 2 gr	Kullanılmaz 100 mg/4 Doz GAD: 4-6 gr
Sefaleksim	P.O.	25-50 mg/4 Doz GAD: 1-2 gr	Kullanılmaz
Sefaklor	P.O.	40-60 mg/3-4 Doz GAD: 2 gr	Kullanılmaz
Sefuroksim	IM, IV	50-100 mg/3 Doz GAD: 1-3 gr.	200-240 mg/3-4 Doz GAD: 6 gr
Sefoperazon	IM, IV	100mg/2-3Doz GAD: 2-4 gr	150 mg/3 Doz GAD: 8-12 gr
Seftriakson	IM, IV	50-100 mg/1-2 Doz GAD: 2-4 gr	100-200 mg/2-3Doz GAD: 4-8 gr
Moksalaktam	IM, IV	150 mg/3-4 Doz GAD: 4-8 gr	200 mg/4 Doz GAD: 8-10 gr

Ajan, Jenerik

AMİNOGLİKOZİDLER

Streptomisin

Gentamisin

Amikasin

Netilmisin

Van komisi sin

Tetrasiklinler

Oleandomisin

Rifampisin

Dozaj / kg / 24 Saat / Sıklık		Ajan, Jenerik	YOL	Dozaj / kg / 24 Saat / Sıklık	
Orta İnf. da:	Ağır İnf. da:			Orta İnf. da:	Ağır inf. da:
Orta İnf. da:	Ağır İnf. da:	Kloramfenikol — Süksinat - Palmitat	IV P.O.	Kullanılmaz Kullanılmaz	50-100 mg/3-4 Doz GAD: 2-4 gr 50-75 mg/3-4 Doz GAD: 2-4 gr
! 15 mg/2-3 Doz GAD: 600 mg	25 mg/2-3 Doz GAD: 1-2 gr 5-7 mg/3 Doz GAD: 3-7 mg/kg 3-5mg/3 Doz	Tiam-Fenikol	P.O. IV	Kullanılmaz Kullanılmaz	50 mg/3-4 Doz GAD: 2-4 gr 50-75 mg/3-4 Doz GAD: 2-4 gr
SÜLFONAMİDLER					
Kullanılmaz	15 mg/2 Doz GAD: Max. 15 gr	Sulfadiazine	IV, SC	120 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	1 20 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr
	4-5 mg/3 Doz	Sulfisoksazol	P.O.	120 mg/4 Doz GAD: 120 mg/4 Doz	Kullanılmaz 120 mg/4 Doz
	5-7 mg/3 Doz GAD: 3-7 mg/kg	Üçlü Sulfonamid	IV, SC	120 mg/4 Doz	120 mg/4 Doz
100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	Trimetoprim + Sulfametoksazol	P.O., IM, IV	8 mg/2 Doz 40 mg	20 mg/2 Doz 100 mg
40 mg/4 Doz GAD: 2 gr 50 mg/4 Doz GAD: 2 gr	40 mg/4 Doz GAD: 2 gr 50 mg/4 Doz GAD: 2 gr	ÜRİNER ANTİSEPTİKLER			
Kullanılmaz	20-30 mg/2-3 Doz GAD: 1-2 gr Kullanılmaz	Nitrofurantoin	P.O.	5-7 mg/4 Doz GAD: 200-400 mg	Kullanılmaz
] 20-40 mg/4 Doz- GAD: 1-2 gr		Nalidiksik Asit	P.O.	50 mg/2-4Doz	Kullanılmaz
20-50 mg/3-4 Doz i GAD: 1-2 gr Kullanılmaz	20-40 mg/3-4 Doz GAD: 1-4 gr	Metenamin	P.O.	50-75 mg/3-4 Doz GAD: 2-4 gr	Kullanılmaz
8-16 mg/4 Doz GAD: 600-1200 mg 10-25 mg/4 Doz GAD: 600-1200 mg	25-40 mg/4 Doz GAD: 1200-2700 m	Metronidazol	P.O. IV	15-35 mg/3 Doz GAD: 2250 mg 30 mg/4 Dozda	15-35 mg/3 Doz GAD: 2250 mg 30 mg/4 dozda
ANTİFUNGAL AJANLAR					
20-50 mg/2 Doz GAD: 1,2-2,4 gr 20-50 mg/3 Doz ; GAD: 600-1200 mg	20-50 mg/2 Doz GAD: 1,2-2,4 gr Kullanılmaz	Nistatin	P.O.	600-1200 bin 0 3-4 Doz	
20-40 mg/4 Doz GAD: 1-2 gr	Kullanılmaz	Amfoterisin-B	IV	0,25-1 mg/1 Doz	0,25-1 mg/1 Do/
10-20 mg/1-2 Doz GAD: 400-800 mg		Griseofulvin	P.O.	10-15 mg/1 Doz GAD: 250-500 mg	10-15 mg/1 Doz GAD: 250-500 mg
/nliik Adült Dozu		Flusitozin	P.O.	50-100 mg/4 Doz	
		Ketaconazole	P.O.	5-10 mg/1-2 Doz GAD: 200-400 mg/1 Doz	

1

Tablo - 7

Yenidoğanlarda Antimikrobial İlaçlar ve Dozları (5)

		Dozaj / kg / 24 h / Sıklık	
Ajan, Jenerik	YOL	<C 7 Günlük	7-28 Günlük
Penisillin-G-Kristalize	IM, IV	50-100 bin Ü/2 Doz	100-250 bin Ü/3 Doz
Beta-Laktamaz'a Dirençli Penisillinler			
- Metisillin	IM, IV	50-100 mg/2 Doz	100-200 mg/3 Doz
- Oksasillin	IM, IV	50-100 mg/2 Doz	100-200 mg/3 Doz
- Nafisillin	IM, IV	50 mg/2 Doz	75 mg/3 Doz
Geniş Spektrumlu Penisillinler			
— Ampisillin	IM, IV	100 mg/2 Doz	200 mg/3 Doz
— Karbenisillin	IV	200-300 mg/2 Doz	400 mg/4 Doz
— Mezlosilün	IV	150 mg/2 Doz	<2 kg-225 mg/3 Doz >2 kg-300 mg/4 Doz
Aminoglikozidler			
— Kanamisin	IM, IV	15 mg/2 Doz	25 mg/2 Doz
— Neomisin	P.O.	100 mg/3-4 Doz	100 mg/3-4 Doz
— Gentamisin	IM, IV	6 mg/2 Doz	7,5 mg/3 Doz
— Tobramisin	IM, IV	4 mg/2 Doz	5 mg/3 Doz
— Amikasin	IM, IV	15 mg/2 Doz	15 mg/2 Doz
Kloramfenikol	IV	Prematüre: 25 mg/2 Doz Term: 25 mg/2 Doz	Prematüre: 25 mg/2 Doz Term: 50 mg/2 Doz
Sefalosporinler			
- Sefalotin	IV	40 mg/2 Doz	60 mg/2 Doz
- Sefazolin	IM, IV	40 mg/2 Doz	40 mg/2 Doz
- Sefotaksim	IM, IV	100 mg/2 Doz	150 mg/3 Doz
- Moksalaktam	IM, IV	100 mg/2 Doz	150 mg/3 Doz
Klindamisin	IM, IV P.O.	Term: 15 mg/3 Doz	Prematüre: <C 28 gün ve/ya<3,5 kg 15 mg/ 3 Doz > 28 gün ve/ya>3,5 kg 20 mg/ 4 Doz Term: 20 mg/4 Doz
Metronidazol	IV, P.O.	15 mg/kg yükleme dozu sonra 15 mg/2 Doz	15 mg/kg yükleme dozu, sonra 15 mg/2 Doz
Vankomisin	IV	30 mg/2 Doz	45 mg/3 doz
Amfoterisin-B	IV	0,25-1 mg/1 Doz	0.25-1 mg/1 Doz
Nistatin	P.O.	200-400 bin Ü/4 dz doz	200-400 bin Ü/4 Doz

Tablo - 8
Pediatrik Kullanımda Antimikrobiyal İlaçlar
(Yenidoğan Dönemi Sonrasında) (5)

Ajan, Jenerik	YOL	Dozaj / kg / 24 saat / Sıklık	
		Orta İnf. da:	Ağır İnf. da:
Penisillin-G-Kristalize	İM, İV	50-100 bin Ü/4 Doz	100-400 bin Ü/4 Doz
PemsHlin G-Prokain	İM	25-50 bin Ü/1-2 Doz	Kullanılmaz
Penisillin G-Benzatin	İM	<30 kg 600.000 Ü 30-60 kg 1200.000 Ü >60 kg 2400.000 Ü	Kullanılmaz
Penisillin-G-K	P.O.	25-50 bin Ü/4 Doz	Kullanılmaz
Penisillin-V (Fenoksimeti! Penisillin)	P.O.	40-80 bin Ü/4 Doz	Kullanılmaz
Azidosillin	P.O.	60-120 mg/2-3 Doz	Kullanılmaz
BETA -LAKTAMAZ'A DİRENÇLİ PENİSİLLİNLER			
Metisillin	İM, İV	100-200 mg/4 Doz GAD: 4-8 gr	200-300 mg/4-6 Doz GAD: 8-12 gr
Oksasillin	İM, İV P.O.	50-100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr 50-100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	100-200 mg/4-6 Doz GAD: 4-12 gr Kullanılmaz
Nafsillin	İM, İV P.O.	50-100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr 50-100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	100-200 mg/4-6 Doz GAD: 4-12 gr Kullanılmaz
Kloksasillin	P.O.	50-100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	Kullanılmaz
Dikloksasillin	P.O.	50-100 mg/4 Doz GAD: 2-4 gr	Kullanılmaz

— İntramuskuler injeksiyon yerindeki vasküler perfüzyon durumunun intravenöz kullanımında ise infüzyon hızı ve volümün antibiyotik aktivitesi ve emilimini etkileyeceği hatırlanmalıdır.

2. Altta Yatan Diğer Hastalıklar: Organizmada ilacın absorpsiyonu, metabolizması, dağılım ve atılımını etkilerler.

— Hipertiroidi'de ilaçların karaciğerde metabolizasyonu ve renal klirensi artar, hipotiroidi'de ise tersi olur.

— Ağır karaciğer hastalıklarında karaciğerde metabolize edilen Kloramfenikol, Trimetoprim, Nafsillin, Klindamisin, İsoniazid, Rifampin'in yarı ömürleri uzar, penisillinler başlıca renal yoldan atılmakla

beraber Karbenisillin ve Ampisillin'in atılımında da hafif bir gecikme olmaktadır.

— Respiratuvar distressli yenidoğanlarda aminoglikozidlerin atılımının yavaşladığı, kistik fibrozisli-lerde ise Metisillin, Dikloksasillin ve aminoglikozidlerin atılımının hızlandığı bilinmektedir. Maligniteli ve ağır yanıklı hastalarda da aminoglikozidlerin yarı ömrü kısalmır.

Proteinlere bağlanma derecesi yüksek olan antibiyotiklerden Penisillin-V, Sefradin, Klindamisin, Oksasillin, Nafisillin, Kloksasillin, Dikloksasillin'in etkisi hipoproteini ile seyreden hastalıklarda artar.

İnfeksiyon yerindeki pürülan materyal ise muhtemelen ortamın pH'sının düşmesine sebep olarak Aminoglikozidler, Makrolidler ve Linkomisin'in aktivitesini azaltır.

Enfeksiyona bağlı faktörlerden, nötropeniye antibiyotik cevabın azaldığı, ateş ile serum antibiyotik konsantrasyonlarının düştüğü (mesela: gentamisin için bu düşme % 40'dır) gözlenmiştir. İnflamasyonun

antibiyotiklerin dokulara penetrasyonunu etkilediği iyi bilinmektedir. İnflamasyon halinde Ampisillin, Amoksillin, Sefaleksinin bronşial sekresyonlara geçişi artar. Yine Ampisillin, Kloramfenikol, Penisillin-G, Metisillin ve Nafisillinin inflamasyon halinde BOS'a geçişlerinin önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (Tablo-3).

Klinikte uygun antibiyotiklerin seçilmesi ve yeterli dozların kullanılmasına rağmen istenilen cevap elde edilememişse, hekim sonuçtan konakçıya ait bu faktörlerin sorumlu olabileceğini düşünmelidir. Kombinasyonlu antibiyotik tedavisinin önemli yan etkileri şunlardır:

1. İlaç reaksiyonları ve toksisitenin artması,
2. Süperenfeksiyon riskinin artması (bilhassa GIS ve solunum yollarında),
3. Ekonomik yük.

"Bir antibiyotik etkili ise iki antibiyotik daha etkilidir" gibi yanlış bir anlayış ile kombine antibiyotik kullanımı son derece hatalı sonuçlara yol açabilir.

1. Heinz FE: Antimicrobial therapy in infants and children. *Jour. Pediatr.* 107: 161-167, 1985.
2. Ertogan F: Çocukluk Çağı Pratik Uygulamasında Antibiyotik Özellikleri ve Seçimi. *Türkiye Klinikleri* 2: 123-140, 1982.
3. Kayaalp O: *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara 1978.
4. Bertino SJ, WT Speck: The Cephalosporin antibiotics. *Ped. Cim. N. Amer.* 30: 17-26, 1983.
5. Krugman S: *Infectious Diseases of Children*, 8th edition, Mosby Co. pp. 560-566, 1985.
6. Prince SA, CH Neu: New Penicillins and Their Use in Pediatrics. *Ped. Clin. N. Amer.* 30: 3-17, 1983.
7. Richard DL, RJ Roberts: Host Factors Influencing the Response to Antimicrobial Agents. *Ped. Clin. N. Amer.* 30:93-102, 1983.
8. Schlaes DM, SN Bass: Combination Antimicrobial Therapy. *Ped. Clin. N. Amer.* 30: 121-134 1983.
9. Blumer LJ, DM Reed: Clinical Pharmacology of Aminoglycoside Antibiotics in Pediatrics. *Ped. Clin. N. Amer.* 30: 185-208, 1983.
10. Sağın G: Antibiyotikler Hakkında Bilinenler, *KATKI*, 5: 363-408, 1984.
11. Akalın E: Birden Fazla Antibiyotik ile Tedavi İlkeleri. *KATKI*, 5: 409-412, 1984.
12. International symposium on acylureido-penicillins. Abstracts, Londra, 1981.
13. International Mediterranean Congress of chemotherapy, Abstracts, Dubrovnik, 1982.
14. Bush K, RB Sykes: Beta-lactamase inhibitors in prescriptive. *J. Antimicrob. Chemother.* 11:97-107, 1983.
15. Greenwood D, A eley: In-vitro evaluation of sulbactam, a penicillanic acid sulphone with Beta-lactamase inhibitory properties. *J. Antimicrob. Chemother.* 10: 117-123, 1982.
16. Burke AC: *Third Generation Cephalosporins*, Health Communications Press, NJ. 1985.
16. Burke AC: *Third Generation Cephalosporins*, Health Communications Press, NJ, 1985.
17. Lorber RR, MI Linzmayer: Netilmisin in the treatment of Pseudomonas Bacteriemia. *Clin. Therapeutics*, 7: 338-346, 1985.
18. Wise R: Beta-lactamase inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother* 9/Suppl. B: 31-40, 1982.
19. Schaad UB, PA Casey, DL Cooper: Single-dose pharmacokinetics of intra-venous clavulanic acid with amoxicillin in pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23/2: 252-255, 1983.
20. Fink M, Swoboda: A trial of orally administered Augmentin in the treatment of urinary tract infection and lower respiratory tract infection in a children's hospital. Augmentin. *Proc. Europa Symposium*, Scheveningen, 1983.
21. Neu CH: Other Beta-lactam Antibiotics, in Mandell GL, RG Douglas, JE Bennet: *Principles and Practise of Infectious Diseases*, Second Edition, A Wiley Medical Publication, pp: 187-192, 1985.
22. Andriole VT: Urinary Tract Agents, in: Mandell GL, RG Douglas, JE Bennett: *Principles and Practise of Infectious Diseases*, Second Edition, A Wiley Medical Publication, pp: 244-253, 1985.