



Yeniden Gündeme Gelen Antibiyotikler

Prof.Dr.İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TRABZON

21 Nisan 2012 İstanbul

20. yy'ın ortaları

• *"20. yüzyılın ortasını, tarihteki en önemli sosyal hastalıklarının sosyal yaşamın önemli bir faktörü olmaktan çıktığı an..."*

- Sir MacFarlane Burnet 1962

• *"Şimdi Enfeksiyon hastalıkları kitabını kapatıp, mikroplara karşı savaşın kazanıldığını ilan etme zamanıdır...."*

- US Surgeon General William H. Stewart

JM Conly, and BL Johnston,

- 21.yy
 - Bakterilerin yeni direnç ve defans mekanizmaları keşfedildi!
 - Panresistan, XDR mikroorganizmalar!
 - Yeni mikroorganizmalar
 - Yeniden önem kazanan eski patojenler
 - Biyoterörizm tehlikesi
 - Genetik olarak yapılandırılmış patojenler
 - *B.anthraxis*



Dirençli patojenler giderek artıyor!

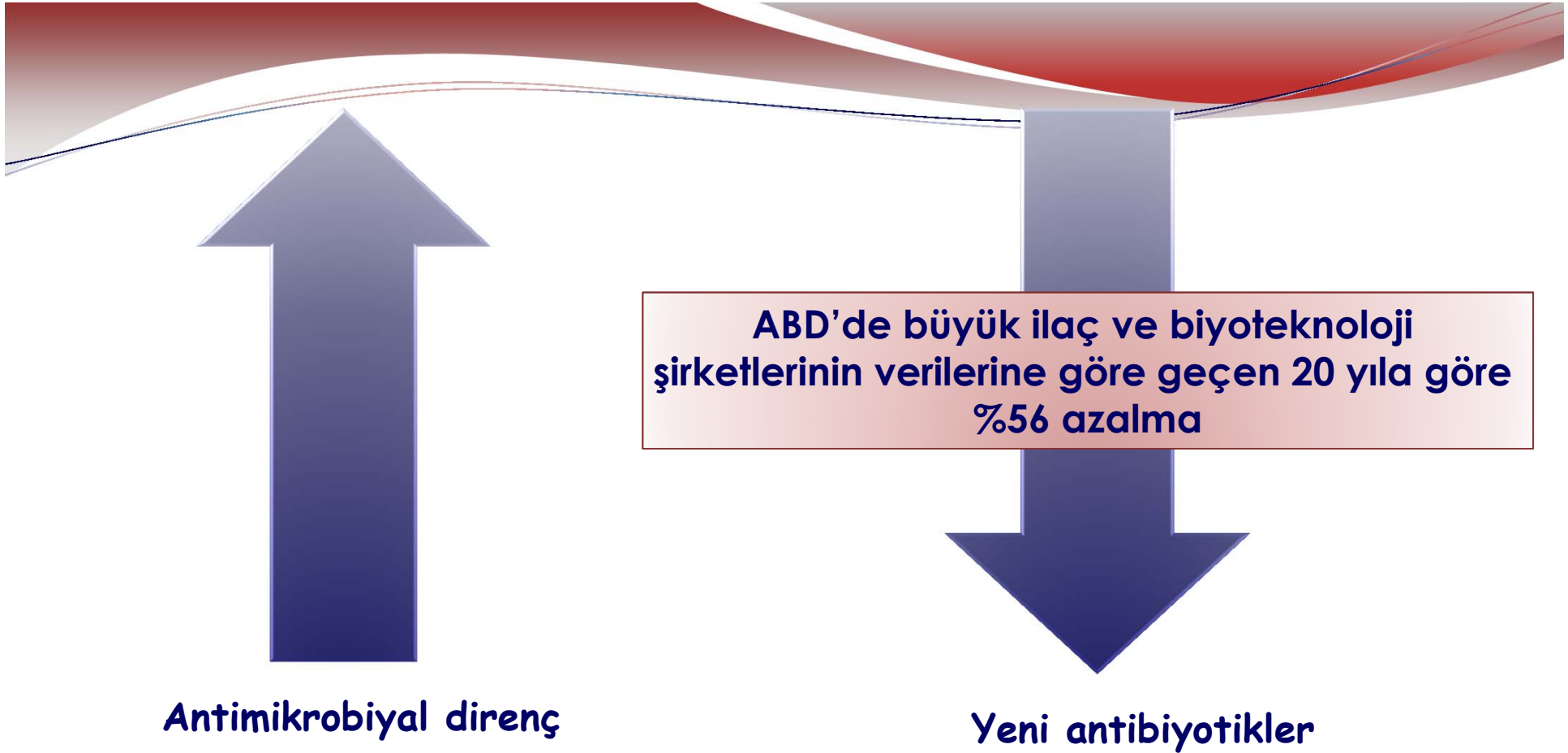
Enterobacteriaceae

- GSBL
- AmpC betalaktamazlar
- Karbapenemazlar
 - Metallobetalaktamazlar
- MDR *Acinetobacter* spp

Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 May-Jun; 16(3): 159-160.
Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox

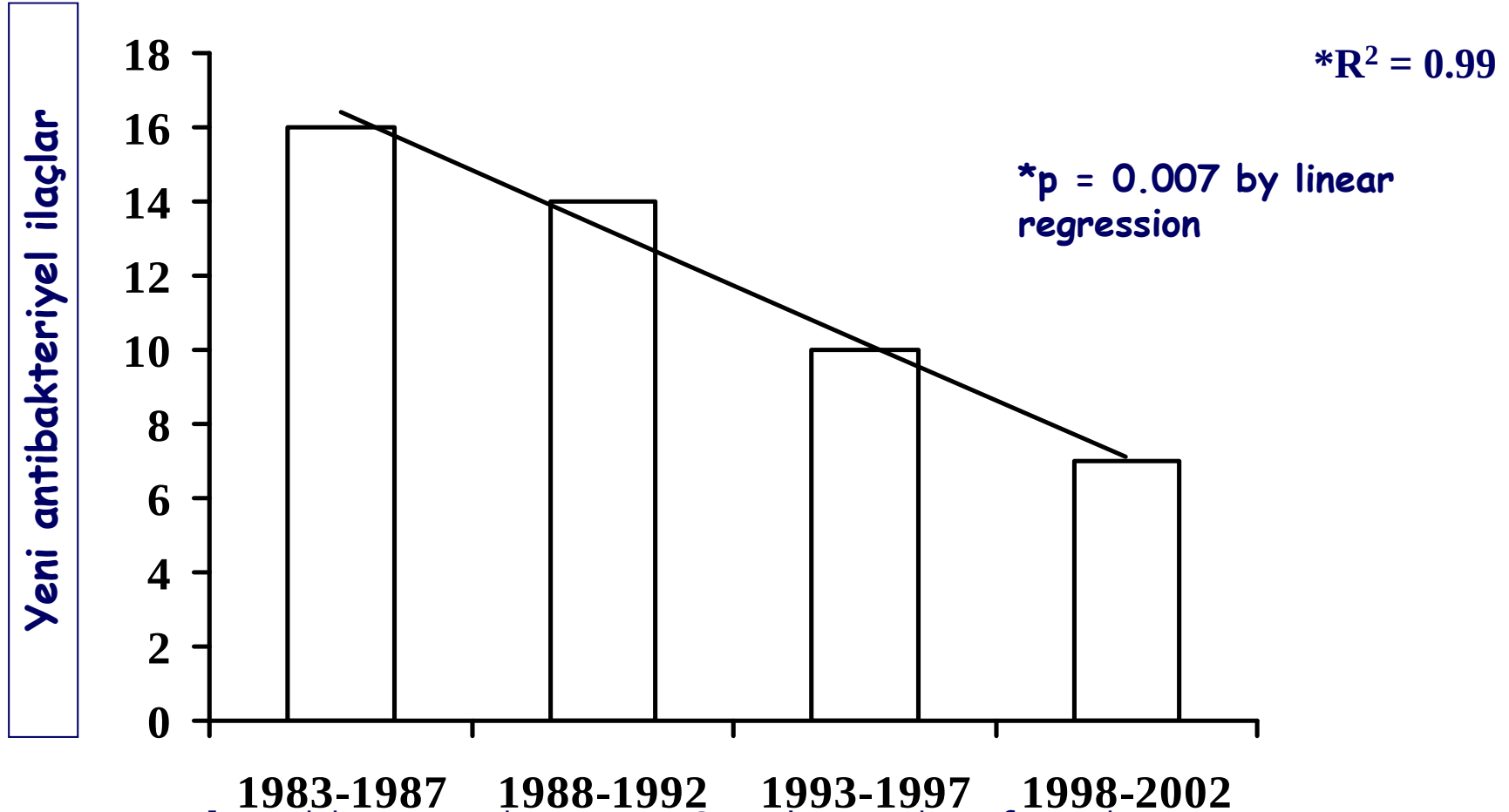
JM Conly, and BL Johnston,

- Antimikrobiyal ve aşı gelişmesindeki ilerlemelere rağmen infeksiyon hastalıkları
 - ABD'de 3. tüm dünyada 2. ölüm sebebi
- İnsanlığın sonu infeksiyon hastalıklarından mı olacak?



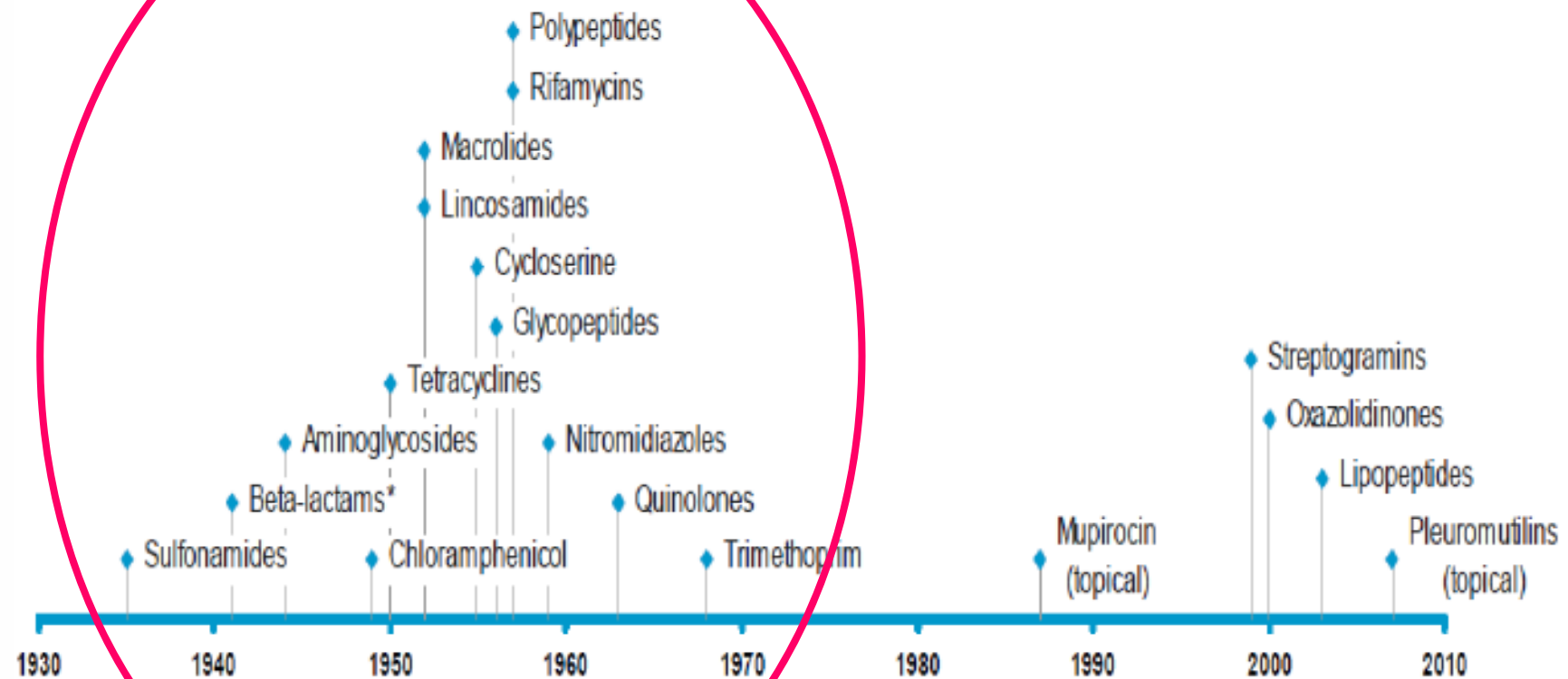
1998-2002 yılları arasında 225 yeni ilacın sadece 7'si (%3) yeni antibakteriyel ilaç (FDA verisi)

Antibiyotik geliştirme



Boucher HW, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jan 1;48(1):1-12

Spellberg B, Clin Infect Dis 2004;38:1279-86



* Beta-lactams include three groups sometimes identified as separate classes: penicillins, cephalosporins, and carbapenems.

www.extendingthecure.org

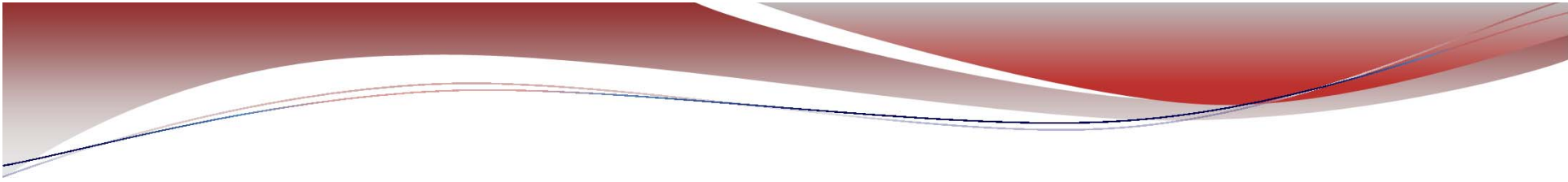
Eski antibiyotikler

- Trimetoprim-sulfametoksazol
- Klindamisin
- Tetrasiklin
 - Tigesiklin
- Polimiksinler
 - Kolistin
- Fosfomisin
- Metronidazol
- Makrolidler
- Sulbaktam

Trimetoprim-sulfametoksazol

- CA-MRSA
 - İlk tanımlama 1980'de

	Resistance Rate	
	CA-MRSA	N-MRSA
clindamycin	19%	81%
erythromycin	80%	98%
trime/sulfa	2%	8%



Trimetoprim-sulfametoksazol

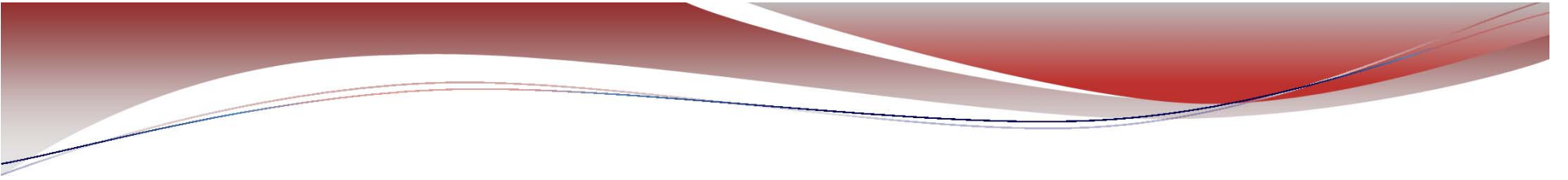
Resistance rate: S. aureus

- BenzylPCN 95% (1200)
- Oxacillin 30.6% (1173)
- Vancomycin 0 (1228)
- Trime/sulfa 4.3% (1054)

Carlos, C. The 2007 Antibiotic Resistance Surveillance Data.
Phil J Microb Infect Dis vol37(1);Jan-Jun2008

- Sulfanamidler CA-MRSA'lara etkili ajanlardır

Elston, Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus
Management Principles and Selection of Antibiotic Therapy.
Dermatol Clin 25 (2007):157–164



Klindamisin

- Klindamisin çocuklarda toplum kökenli MRSA ve MSSA infeksiyonlarının tedavisinde etkilidir

MARTÍNEZ-AGUILAR, GERARDO MD; HAMMERMAN,
WENDY A. RN; MASON, EDWARD O. JR. PhD;
KAPLAN, SHELDON L. MD

Pediatric Infectious Disease Journal:Volume 22(7)July
2003 pp 593-599

- **Fosfomisin**

- Komplike olmamış ÜSİ gibi bazı VRE infeksiyonlarında Linezolid ve quinupristin-dalfopristin'e alternatif

- **Kloramfenikol**

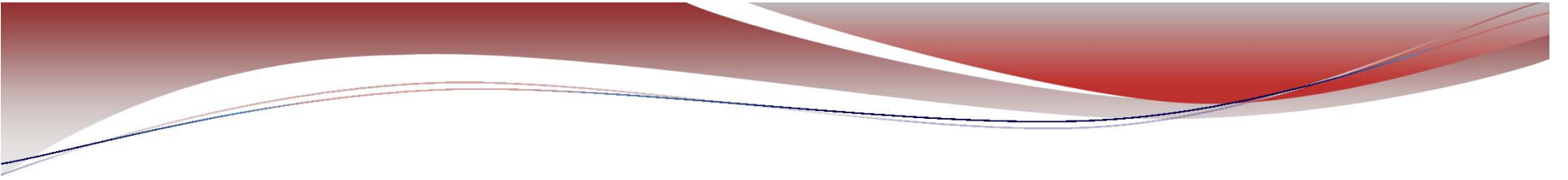
- Geniş etki spektrumu, mükemmel doku penetrasyonu
 - Nedeni bilinmeyen ateşte ampirik tedavide
 - Karşıt görüşler var

- **Kolistin-rifampisin kombinasyonu**

- *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* infeksiyonlarında sinerjistik

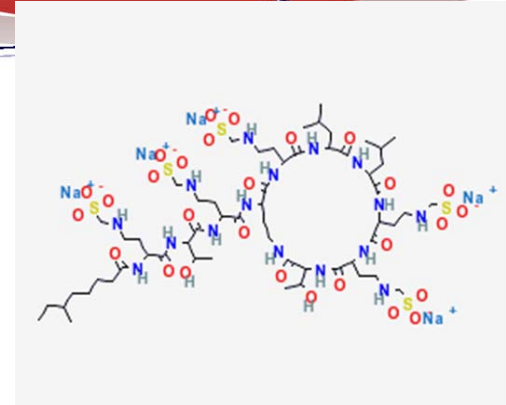
- **Fusidik asid**

- Stafilokoklara etkili



Polimiksinler ve Kolistin

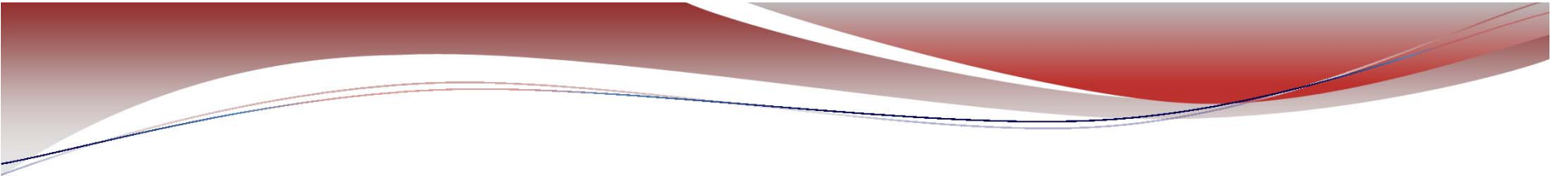
Polimiksinler



- Polipeptid antibiyotiklerden
- Beş farklı kimyasal bileşik (A,B,C,D,E)
 - 1947'de İngiliz ve Amerikalı bilim adamlarınca tanımlandı
 - UK; *Bacillus aerosporus*- aerosporin (polimiksin A)
 - USA; *B.polymyxa*- polimiksin (polimiksin D)
 - *Bacillus polymyxa subspecies colistinus*; Polimiksin E; Kolistin

Curr Opin Crit Care, 2007 Oct;13(5):592-7.
Old antibiotics for infections in critically ill patients.
Falagas ME, Kopterides P.

Garrod L, *Antibiotic&Chemotherapy*, 1971



Kolistin

- Polimiksin grubu antibiyotik
 - Polimiksin E
- İlk izolasyon 1949'da Japonya'da *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*'tan
- 1959'da klinik kullanıma giriş
- İM yoldan gram negatif etkinlik

Kolistin (Polimiksin E) Tarihçe

- Ciddi yan etkiler
 - Böbrek ve sinir sistemi
- Topikal kullanım
 - Gastrointestinal sistem dekontaminasyonu (terkedildi)
 - Kistik fibrozlu hastalarda aerosol kullanım
- 1970'lerde daha az toksik antibiyotikler
 - Kolistin terk edildi

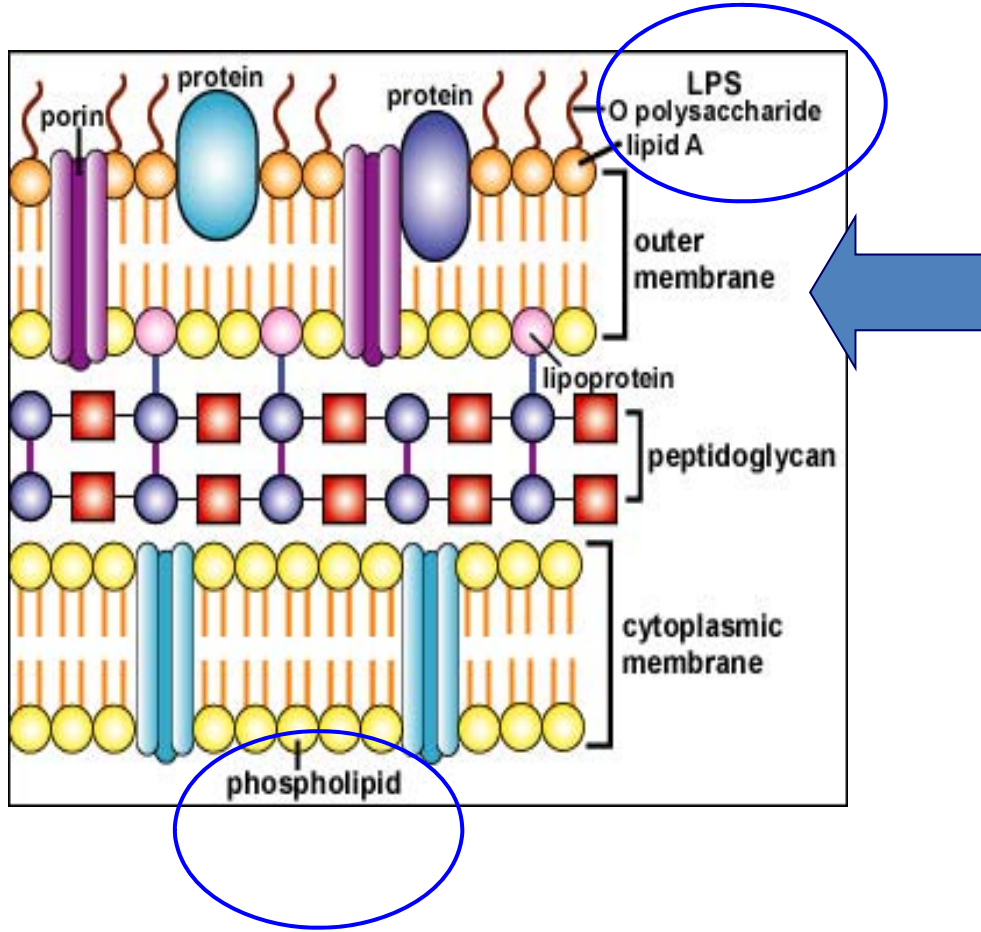
Günümüzde çoğul dirençli gram negatif infeksiyonların tedavisinde kullanılmakta

Antimikrobiyal direnç; Panresistan bakteri sorunu

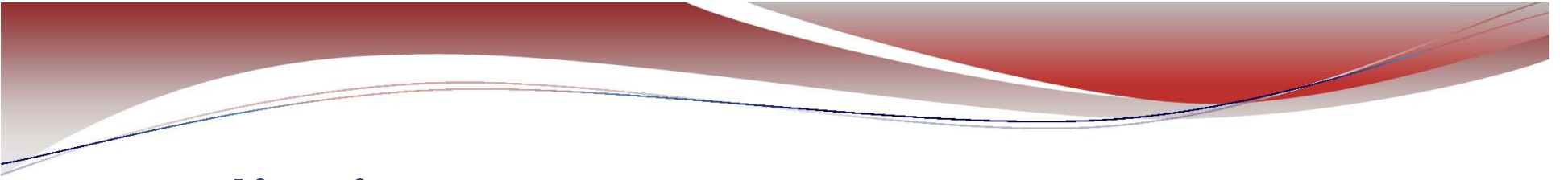
- Çoğul dirençli gram negatiflerde artış
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Klebsiella pneumoniae*
- Çoğul dirençli gram negatiflerle salgınlar
 - Salgınlar genellikle benzer organizmalarla ilişkilendirilir
 - Korunma stratejileri için genotip tayini önemli

Kolistin/polimiksinler etkili

Etki Mekanizması



- Bakterinin sitoplazmik membranında lipopolisakkarit ve fosfolipidlere bağlanarak “sitoplazmik membran” geçirgenliğini değiştirir, hücresel içeriğin boşalmasına ve bakterinin ölümüne yol açar



Kolistin

- İki ticari formu mevcut;
 - Kolistin sulfat; Oral ve topikal
 - Kolistimetat sodyum; Parenteral
- Her iki form inhalasyon yolu ile de kullanılabilir

Farmakokinetikler- Emilim

- Kolistimetat sodyum (Kolistin metanesulfonat) ve Kolistin sülfat gastrointestinal sistemden emilmez
 - Oral veya topikal yolla verildiğinde anlamlı şekilde absorbe edilmez
 - Kolistin sülfat barsaklardaki lokal antibakteriyel etki için oral yol
 - Kolistimetat sodyum, kolistinin sulfometil derivativesi
 - İntravenöz veya intramusküler yolla
 - İntratekal yol
 - İnhaler

Farmakokinetikler-Atlım

- Kolistimetatın önemli bir kısmı böbrekler (glomerular filtrasyon) yolu ile atılır
- Bir kısmı hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür
- Renal yetmezlikte serum düzeyleri ve toksisiteleri artar
 - Hemodiyalizle uzaklaştırılmaz
 - periton diyalizi ile az miktarda uzaklaştırılırlar

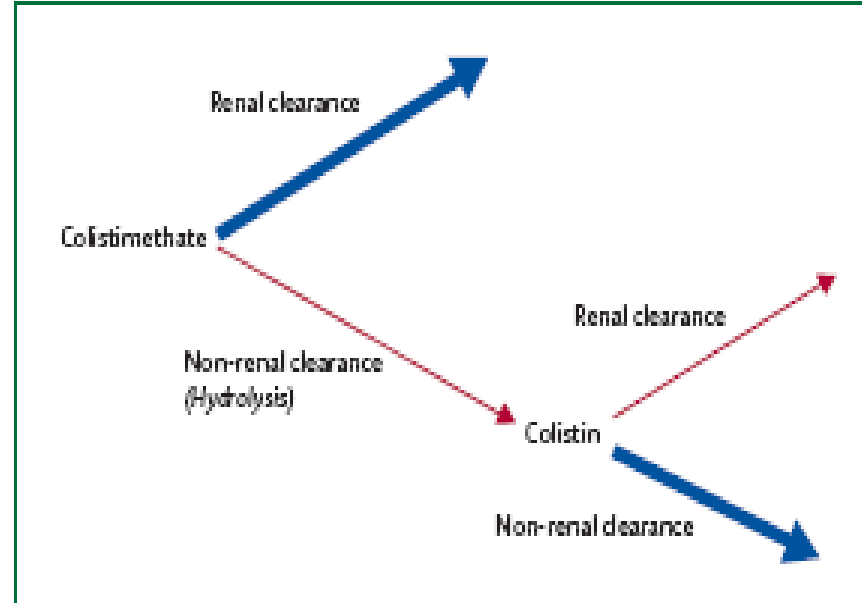
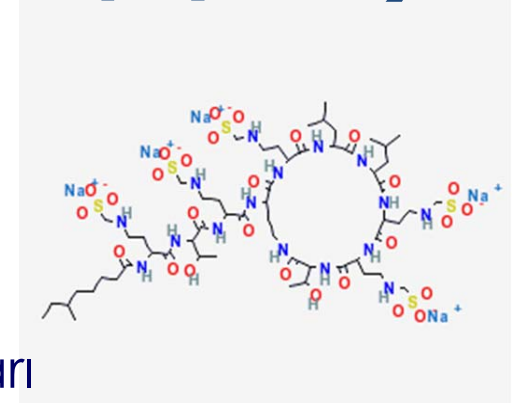


Figure 2: Schematic representation of the disposition of colistimethate and the colistin generated from it in the body, following administration of colistimethate sodium

Renal yetmezlikte doz azaltımı

Farmakodinamikler (İlaç ne yapıyor?)

- 150 mg kolistin
 - IM kullanım : c_{max} = 5-7 $\mu\text{g/ml}$ (süre: 2 saat)
 - IV kullanım : Doruk (pik) serum konsantrasyonları IM'den daha yüksektir fakat;
 - ilacın IM kullanımı ile elde edilenden daha hızlı düşer



Duyarlılık Testleri

- Standardize edilmiş bir yöntem yok
- Tercih edilen yöntem;
 - Broth mikrodilüsyon
 - E test
- Disk diffüzyon metodu kullanılmamalı
- Agar dilüsyon ve Vitek2 kullanılabilir
 - Güvenirliği kanıtlanmamış



Kolistin* için MK Breakpointleri

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>	
	(mg/L)			(mg/L)		(mg/L)	
	H	O	D	H	D	H	D
CLSI*	≤ 2	4	≥8	≤ 2	≥4	-	-
SFM	≤ 2	-	>2	≤ 2	>2	≤ 2	>2
EUCAST	≤ 4	-	>4	≤ 2	>2	≤ 2	>2
BSAC	≤ 4	-	≥8	-	-	≤ 4	≥8

*Landman D, Polymyxins revisited. Clin Mikr. Rev. 2008; 449-465

* CLSI'a göre Kolistin disk 10 µg SFM'ye göre 50 µg içerir.

Kolistin (50 µg) için Zon Çapları

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>	
	(mm)		(mm)		(mm)	
	H	D	H	D	H	D
	(mm)		(mm)		(mm)	
CLSI (10 µg)	≥11	<10	≥14	<12	≥14	<11
SFM	≥15	<15	≥15	<15	≥15	<15
EUCAST	EUCAST'a göre duyarlılık sadece MIK olarak ölçülmelidir					

Kolistin Etki Spektrumu

- Dar spektrumlu ve bakterisidal

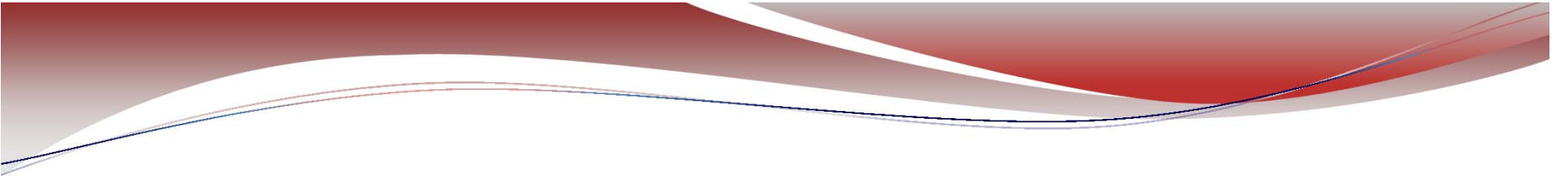
- Primer kullanım alanı

- *P. aeruginosa*
- *A. baumannii* infeksiyonları

- Etkili olduğu diğer patojenler
 - *Escherichia coli*
 - Bazı *Enterobacter* spp
 - *Klebsiella* spp
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Bordetella pertussis*
 - *Legionella pneumophila*
 - *Salmonella* spp
 - *Shigella* spp
 - *Stenotrophomonas maltophilia*

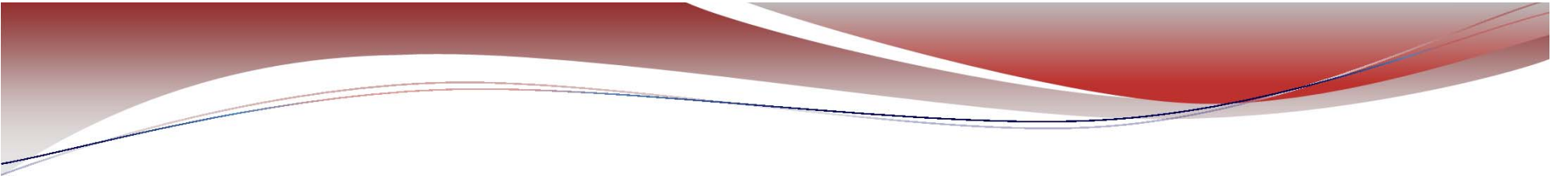
Çoğul
dirençliler
dahil

Bütün önemli nozokomiyal patojenler Polimiksinlere hassastır



Kolistin Etki Spektrumu

- **Kolistine dirençli patojenler**
 - *Burkholderia cepacia*,
 - *Serratia marcescens*,
 - *Moraxella catarrhalis*,
 - *Proteus spp*,
 - *Providencia spp*,
 - *Morganella morganii*
- **Doğal dirençli mikroorganizmalar**
 - Gram pozitif bakterilerin ve gram negatif kokların tümü
- **Değişken dirençli mikroorganizmalar**
 - *Aeromonas*, *Vibrio*, *Prevotella* ve *Fusobacterium spp*



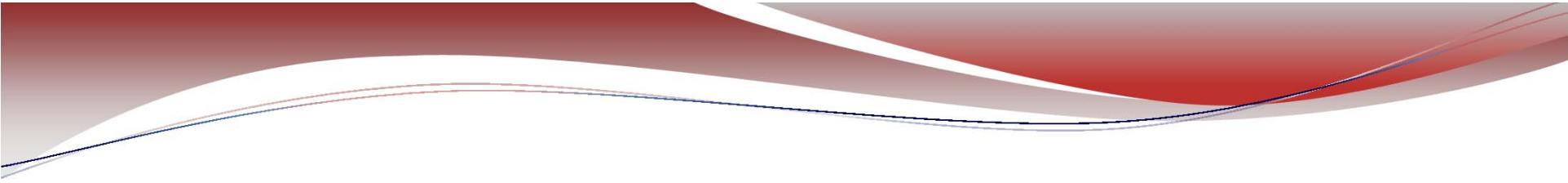
Direnç

- Direnç çok nadir ve iyi bilinmez
 - Deterjana benzer olması ile açıklanabilir
 - Bakterinin metabolik aktivitesinden bağımsız etki
- Gram negatif bakterilerde mutasyon ya da adaptasyon yolu ile direnç
 - Dış membran değişikliği
 - Dış membran proteinlerinin aşırı salınımı
 - Asidik magnezyumdan fakir ortam dirençte önemli rol oynar

KTÜ, 5 yıllık Acinetobacter sonuçlarımız ANKEM 2011

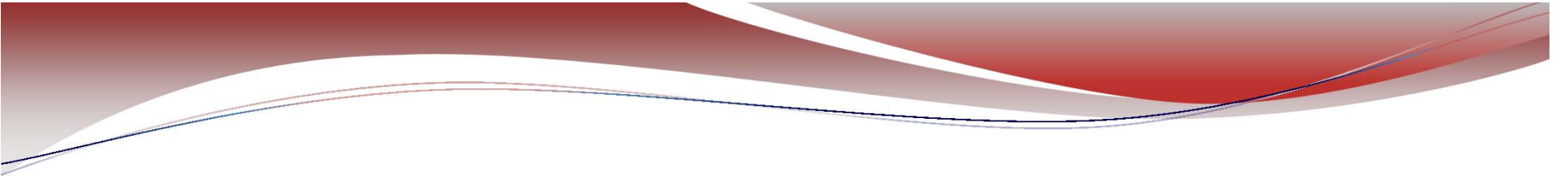
Antibiyotik	2006 n:52 (%)	2007 n:55 (%)	2008 n:71 (%)	2009 n:67 (%)	2010 n:71 (%)	p
Sefepim	12/50 (24)	12/55 (22)	7/71 (10)	11/65 (17)	10/71 (14)	0.223
Sefotaksim	6/51 (12)	5/53 (9)	3/61 (5)	2/10 (20)	2/71 (3)	0.144
Seftazidim	12/50 (24)	12/55 (22)	7/71 (10)	5/66 (8)	11/71 (15)	0.0495
Amikasin	28/51 (55)	24/54 (44)	28/71 (39)	29/66 (44)	28/71 (39)	0.454
Gentamisin	16/51 (31)	14/55 (25)	10/71 (14)	17/66 (26)	19/71 (27)	0.216
Siprofloksasin	29/52 (56)	30/55 (55)	15/66 (23)	9/43 (21)	15/71 (21)	0.00001
Levofloksasin	35/51 (67)	34/53 (64)	17/70 (24)	17/66 (26)	20/71 (28)	0.00001
İmipenem	48/49 (98)	53/55 (96)	41/71 (58)	21/66 (32)	21/71 (30)	0.00001
Meropenem	51/51 (100)	53/54 (98)	41/67 (61)	21/66 (32)	21/71 (30)	0.0001
Sefoperazon/sulbaktam	20/20 (100)	25/39 (64)	25/56 (45)	10/22 (45)	23/38 (61)	0.0004
Piperasilin/sulbaktam	4/25 (16)	12/53 (23)	6/65 (9)	8/65 (12)	10/71 (14)	0.327
Ampisilin/sulbaktam	-	-	-	7/35 (20)	16/45 (36)	0.008
Kolistin	-	1/1 (100)	8/8 (100)	40/40 (100)	71/71 (100)	1
Tigesiklin	-	-	6/8 (75)	54/57 (95)	15/16 (94)	0.134

P. aeruginosa; %100



Kolistin

Klinik kullanım



Klinik kullanım

- Polimiksinler genellikle diğer tüm antibiyotiklere dirençli organizmaların neden olduğu ciddi, hayatı tehdit eden gram negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır
 - Çoklu dirençli *P.aeruginosa*
 - Çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii*
 - Çoklu dirençli *K.pneumoniae*

ENDİKASYONLARI (Prospektüs)

- COLİMYCİN, aşağıdaki gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde klinik olarak etkinliği kanıtlanmıştır:
 - *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*
- Bu antibiyotik *Proteus* veya *Neisseria* enfeksiyonlarında **kullanılmaz**
- İlaça dirençli bakteri gelişimini azaltmak ve COLİMYCİN'in ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini sağlamak için COLİMYCİN, sadece “**çoklu dirence sahip bakterilerin**” neden olabileceğinden şüphelenilen veya kanıtlanan enfeksiyonları **tedavi etmek** veya **önlemek** için kullanılmalıdır

KLİNİK....

KOLİSTİN ile MONOTERAPİ ve KOMBİNE TEDAVİ

- Kolistin genellikle tek başına da diğer antibiyotikler ile kombine olarak da kullanılmakta
- Kombine kullanıldığında;
 - Bazı antibiyotikler ile sinerjistik etki gösterdiği
 - Kombinasyon tedavisi kolistine direnç gelişimini engeller
 - Antibiyotik kombinasyonu yapıldığında, Kolistin dirençli suşlarda bile bakterisidal etki

KOMBİNE KULLANILDIĞI ANTİBİYOTİKLER

- Kombine kullanımında sinerji görülen antibiyotikler: ¹

- Rifampisin
- Beta laktamlar
- Amikasin
- Trimethoprim/STX
- Siprofloksasin
- İmipenem
- Meropenem ²
- Tigesiklin

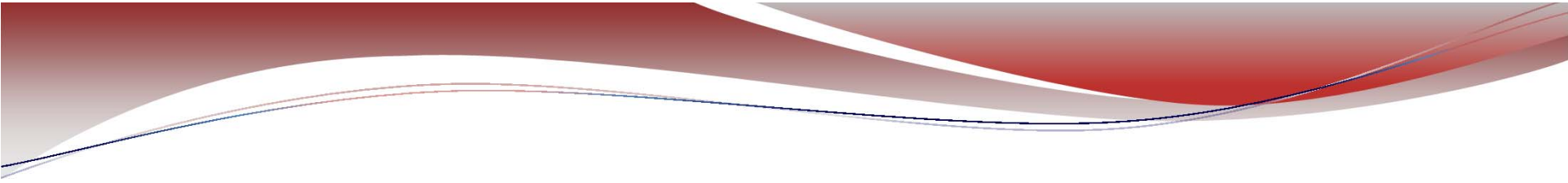
MDR Gram Negatif
bakterilere karşı

1. Falagas E M. Combination Therapy with IV Colistin for Management of Infections Due to MDR Gneg Bac in Patients without Cystic Fibrosis, 2005.Antmicr Agents and Chem.

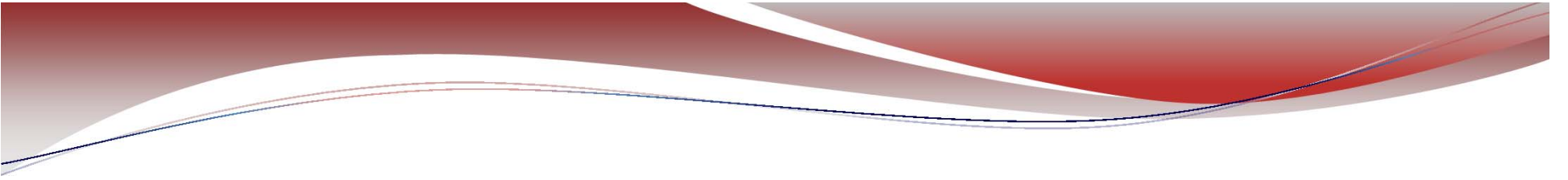
2. Prospektüs, Li Jian, Colistin in the 21st century;2009;536-543

Yan etkiler

- Nörotoksisite ve nefrotoksisite polimiksinlerin en önemli iki yan etkisi
 - Nefrotoksisite (%20-25)
 - Nörolojik yan etki (%7-29)
 - İlacın serum düzeyi 1-2 $\mu\text{g/ml}$ 'ye ulaştığında
 - yüzde kızarmayla birlikte parestezi, baş dönmesi, vertigo, ataksi, anlamsız konuşma, uyku hali veya mental konfüzyon



Fosfomisin



Fosfomisin

- 1969'da İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edildi
- Uzun yıllardır başta ÜSİ olmak üzere çeşitli infeksiyonların tedavisinde kullanılmakta
 - *E. coli* suşlarında düşük direnç (%1)



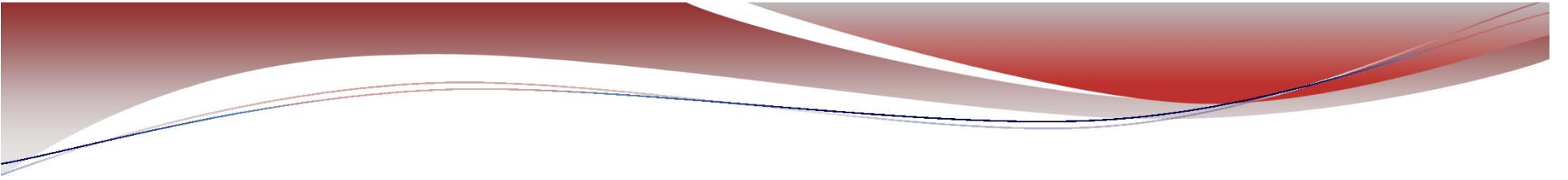
Fosfomisin Etki Mekanizması

- Peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek
- İn vitro çalışmalarda duyarlı bakteriler üzerinde bakterisidal etkinliğini 30 dakika içinde göstermekte
- Bakteri fimbrialarının sentezini ve hareket yeteneklerini azaltarak hem gram-pozitif hem de gram-negatif üropatojenlerin üriner sistem epitelyumuna ve idrar kateterlerinin iç yüzeyine yapışmasını ve kolonizasyonunu engeller



Fosfomisin Etki Mekanizması

- İnhibitor konsantrasyonların altında bile antiadezif etki
 - **Adezif özellik**, bakteriye hücre yüzeyine yapışabilme, idrar akımına karşı koyabilme, mesane yüzeyinde birikebilme ve dokulara girebilme özelliklerini kazandırmakta
- Biyofilm tabakalarına geçiş özelliği
- Düşük inhibitor konsantrasyonlarda *E.coli*'nin plazmid transferi yapabilme ve patojenite ile ilgili enzimleri sentezleme yeteneğinde zayıflamaya neden olmakta



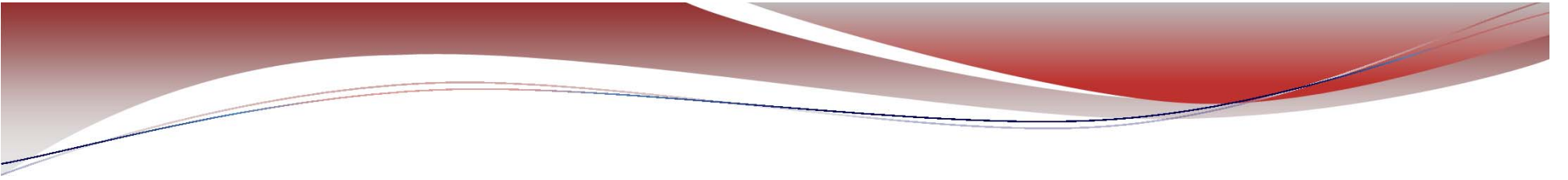
Fosfomisin

Mikrobiyolojik etki

- Hızlı bakterisidal etkinlik
- Geniş etki spektrumu
 - MRSA
 - Glikopeptid-duyarlı ve dirençli enterokoklar,
 - Gram negatif patojenler
 - MDR *P.aeruginosa*

Klinik etki

- Komplike olmamış sistit
- Ciddi pnömoni
 - Fosfomisin+ampisilin
 - %94 klinik iyileşme
- Plazma seviyelerine benzer yumuşak doku konsantrasyonları
 - Yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde diğer geniş spektrumlu antibiyotiklere alternatif

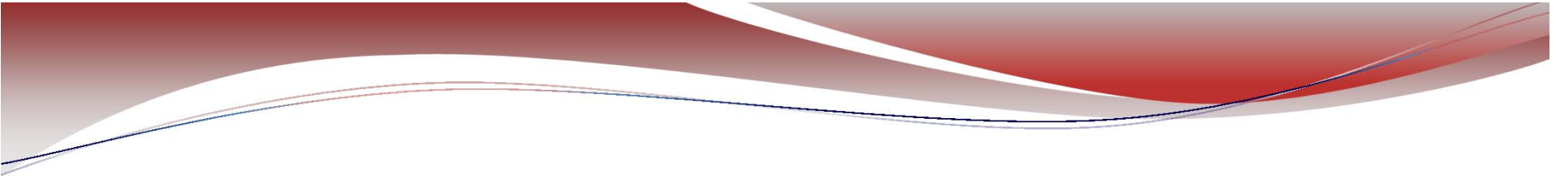


Fosfomisin klinik kullanım

- Avrupa ülkelerinin bir çoğunda
 - Yumuşak doku infeksiyonları veya sepsis
- ABD'de FDA önerisi
 - Komplike olmamış sistit
- Cleveland çalışması
 - 75 VRE'de fosfomisin duyarlılığı %98.7
 - VRE'de alternatif tedavi
 - Komplike olmamış ÜSİ
 - Yumuşak doku infeksiyonları
- MDR gram negatif bakteriler

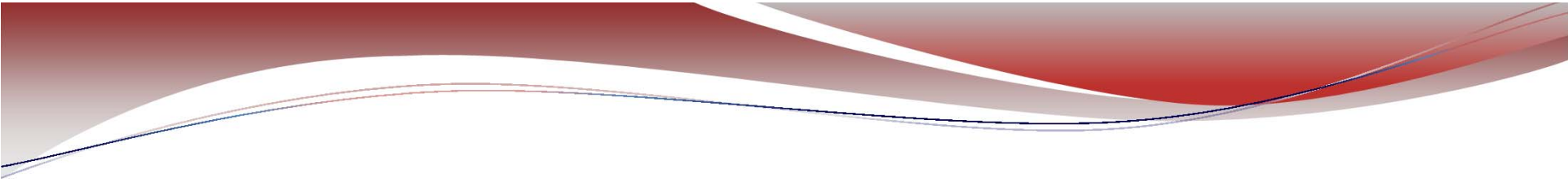
Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar

- İlerlemiş böbrek yetmezliği fosfomisinin farmakokinetiği etkiler
 - kreatinin klerensindeki düşmeyle orantılı olarak fosfomisinin serum doruk konsantrasyonu ve yarılanma ömrü artar
- Renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 7-54 ml/dakika) 3 g oral tek doz uygulamasından sonra fosfomisin trometaminin yarılanma ömrü
 - 11 'den 50 saate kadar uzar
 - idrardan fosfomisinin atılımı yaklaşık olarak 2/3 oranında (%32'den %11'e) azalır
- Fosfomisin kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında olan kişilerde ve aşırı duyarlılığı olanlarda **kullanılmamalı**

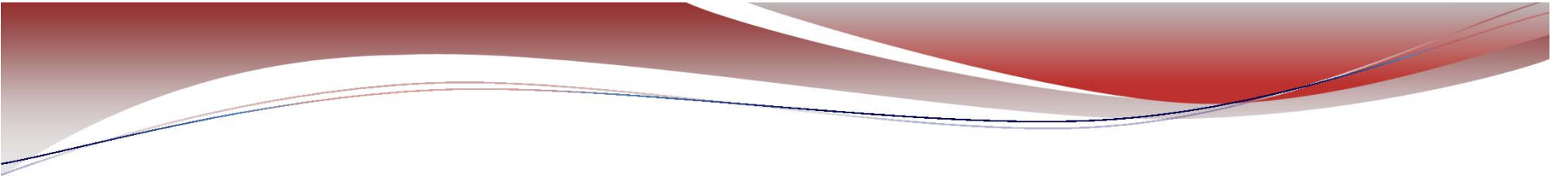


Diğer hastalarda kullanım

- Gebelik kategorisi; B
- Laktasyon
- Yenidoğanlar
- Yaşlılar
- Hastane kaynaklı bazı yumuşak doku infeksiyonları

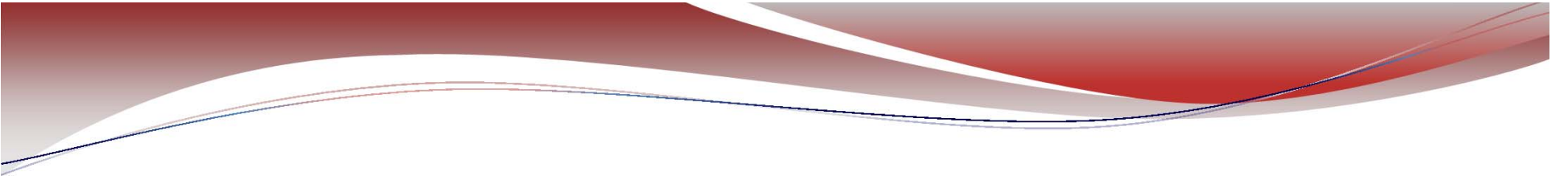


Fusidik Asit



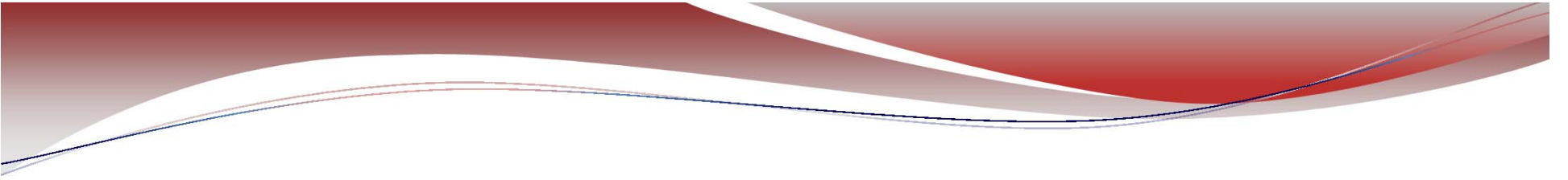
Fusidik Asit

- Ülkemizde 1998 yılında kullanıma giriş
- Penisilin ve metisilin dirençli stafilokok infeksiyonlarında kullanım önerisi
- Vankomisin ve teikoplanine alternatif
 - Oral kullanım kolaylığı
 - Maliyet etkin



Fusidik Asit- Tarihçe

- Fusidan sınıfının bir üyesi
- *Fusidium coccineum* cinsi mantardan elde edilmiştir
- Kimyasal olarak helvolik asit ve sefalosporin P1 ile yakınlık gösterir
- Fusidik asitin sodyum tuzu olan fusidin geliştirilerek 1962 yılında kullanıma sunulmuştur



Fusidik Asit- Etki Mekanizması

- Etki mekanizması tam bilinmemekte
 - Protein sentezini inhibe ederek
 - Elongation factor G (EF-G) ve ribozomlar üzerinden
- Genellikle bakteriostatik
 - Yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal

Fusidik Asit-Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç

- Dar spektrumlu
- Özellikle MRSA, MRSE suşlarına etkin
 - β -laktamlarla çapraz direnç göstermedikleri için metisilin dirençli kökenlerde güvenle kullanılabilirler
- Etkinlik çalışmaları
 - Belçika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada
 - MRSA suşlarının %90'ı için fusidik asit MİK değeri 0.06 $\mu\text{g/ml}$ ve %97'si için 0.12 $\mu\text{g/ml}$
 - Ülkemizde MRSA, MRSE kökenlerine karşı fusidik asidin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda duyarlılık oranları
 - MRSA suşlarında %92-100
 - MSSA suşlarında %98-100
 - MRSE suşlarında %90-100
 - MSSE suşlarında %83-100

Fusidik Asit-Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç

- Hastane infeksiyonlarında sık karşılaşılan MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid antibiyotiklere (vankomisin, teikoplanin) alternatif
- Doğrudan veya ardışık tedavide
 - tek başına ya da diğer antistafilakoksik antibiyotiklerle birlikte kullanılabilen

Antimikrobiyal Etkinlik ve Direnç

- Duyarlı

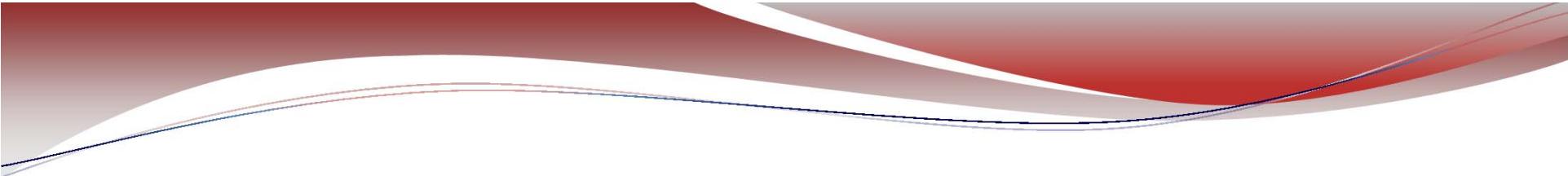
- Gram pozitif koklar
 - MRSA;MRSE; MSSA;MSSE
- Gram pozitif anaeroblar
 - *C. tetani*
 - *C.difficile*
 - *C.perfringens*
- Gram negatif anaeroblar
 - *Bacteriodes fragilis*
- Bazı gram negatif koklar
 - *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*
- *Nocardia asteroides* ve *Corynebacterium*
- *M. tuberculosis* ve *M. leprae*

- Sınırlı etki

- *S. saprophyticus*
- Streptokoklar
- Enterokoklar

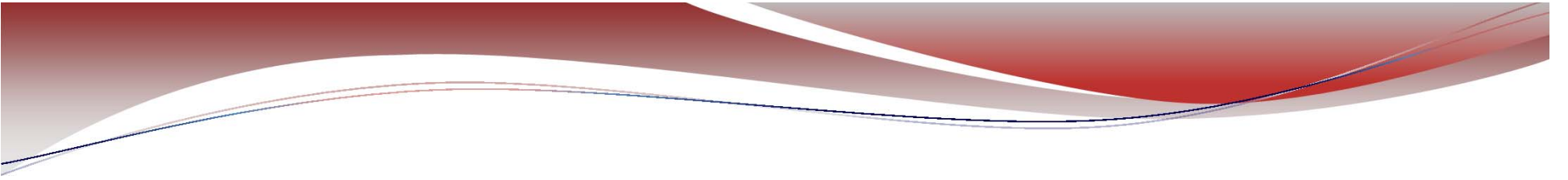
- Dirençli

- Tüm gram negatif basiller
- Mantarlar



Antimikrobiyal Direnç

- Direnç farklı mekanizmalar ile oluşmakta
- *S.aureus* kökenlerinde kromozomal ya da plazmide bağlı
- Tek ilaç kullanımı direnci kolaylaştırır
 - Tek ilaçta direnç; %0-2
 - Kombine tedavide %1'den az
- Ciddi infeksiyonlarda
 - Fusidik asid+ diğer antistafilokoksik antibiyotik kombinasyonları
 - β -laktamaz dirençli penisilinler, sefalosporinler, rifampisin

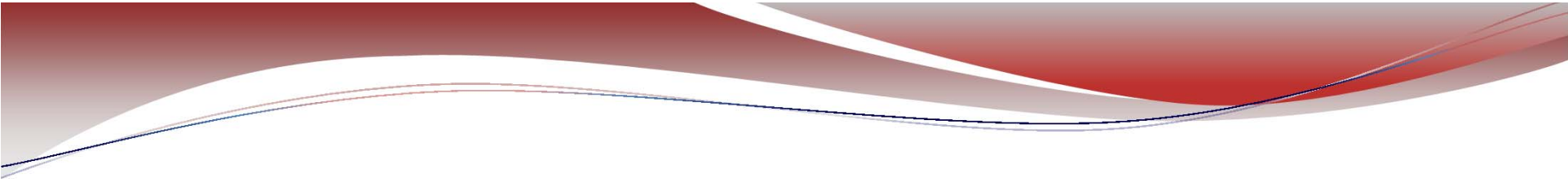


Fusidik Asit-Farmakoloji

- Oral uygulamadan sonra tama yakın emilim
- Proteinlere yüksek oranda (%95-97) bağlanır
 - etkin kısmı %3-5'lik serbest kısmıdır
- Yarılanma ömrü yaklaşık 14-16 saat
- Proteinlere sıkı bağlandığı için tüm doku ve sıvılara iyi dağılır
- Lenfosit, makrofaj ve fibroblast gibi hücrelerin içine geçişi iyi
- Plasentayı geçer, anne sütünde bulunur

Fusidik Asit-Endikasyonlar ve Dozlar

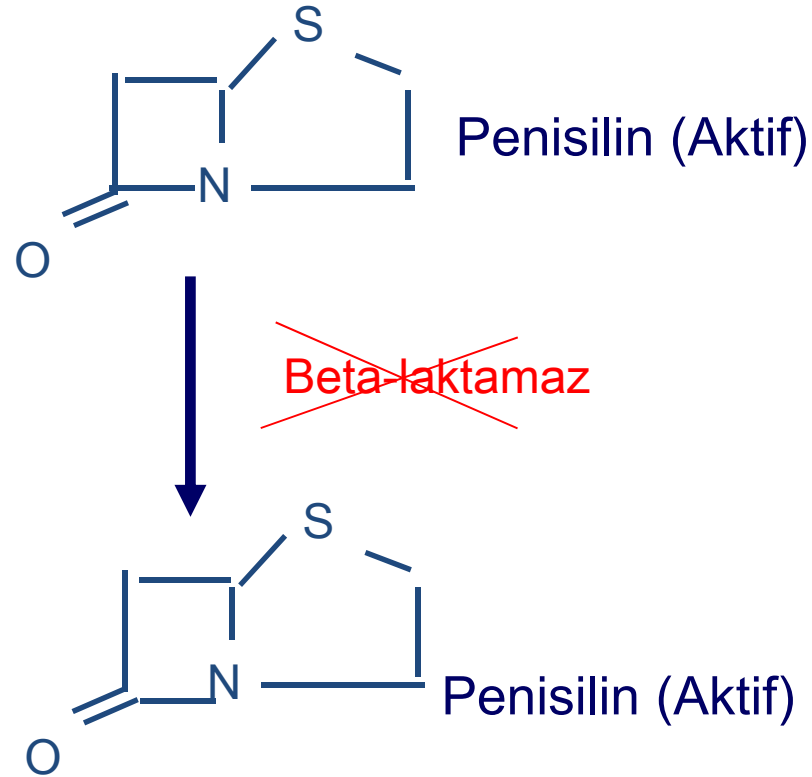
- Akut ve kronik osteomyelit
- Septik artrit
- Endokardit
 - Stafilokoksik endokarditlerde penisilinaz dirançli semisentetik bir penisilin türevi ile
 - *Corynebacteria*'ların etken olduğu endokardit olgularında ise eritromisin ile birlikte
- Yumuşak doku infeksiyonları
- Kistik fibrozlu hastalarda alt solunum yolları infeksiyonlarının tedavisi
- MRSA ve MRSE suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda glikopeptidlere alternatif
 - Oral kullanım üstünlüğü
 - Ucuz maliyeti
 - Uzamış tedavilerinde glikopeptidlerden sonra ardışık olarak
- *C.difficile*'ye bağlı pseudomembranöz enterokolit
 - Metronidazole alternatif

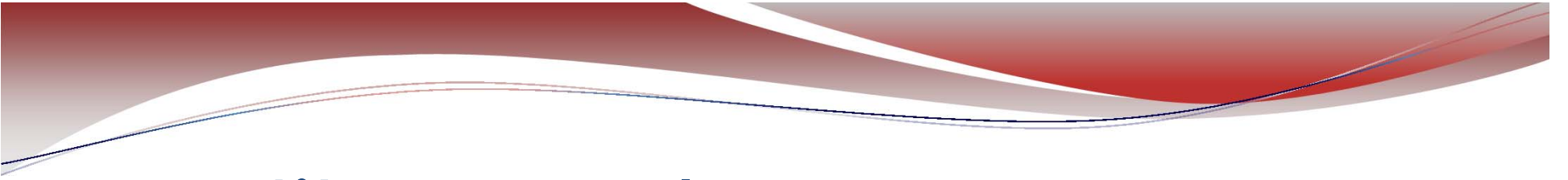


Sulbaktam

Sulbaktam Etki Mekanizması

- Beta laktamazları irreversibl olarak inhibe eder
 - Enzime bağlanarak antiyotikle etkileşime girmesine izin vermez



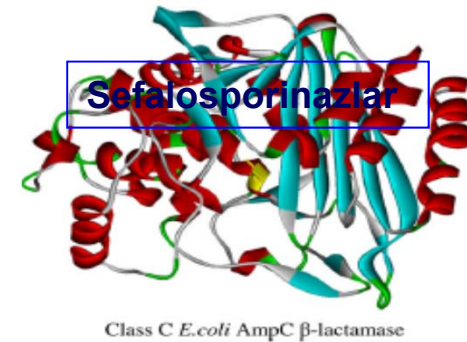


Endikasyonları

- Belirli antibiyotiklerle kombine edilerek orta ila ağır dereceli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır
- Kombine antibiyotik kullanımı beta laktam antibiyotiklerinin tek başına uygulanmasına tercih edilir
 - daha yüksek terapötik güvence

Kullanım

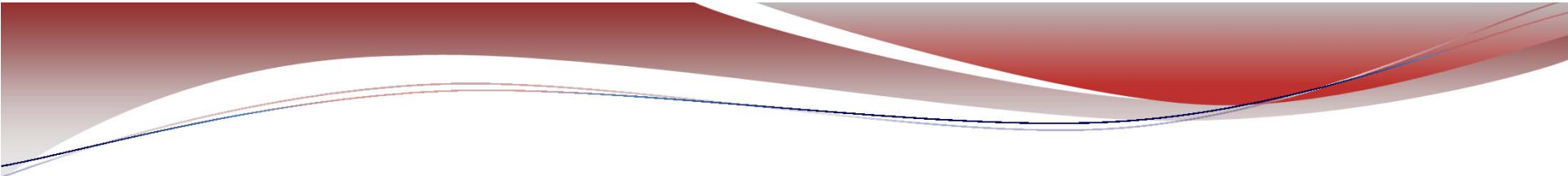
- Beta laktamazların çoğunu inhibe eder
- AmpC sefalosporinazlara etkisiz
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Citrobacter*
 - *Enterobacter*
 - *Serratia*
- Avrupa ve ABD'de kombine preparatlar
 - cefoperazone/sulbactam ve ampicillin/sulbactam



Ampisilin-sulbaktam etki spektrumu

- Streptococci, enterococci
- *Listeria* spp., *S. aureus*
- *H. influenzae* (B-lakt ü)
- *E. coli* *P*
- *Salmonella* ve *Shigella* spp.
- *M. catarrhalis*, *E. coli*
- *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.
- Anaeroblar

Geniş spektrumlu etki

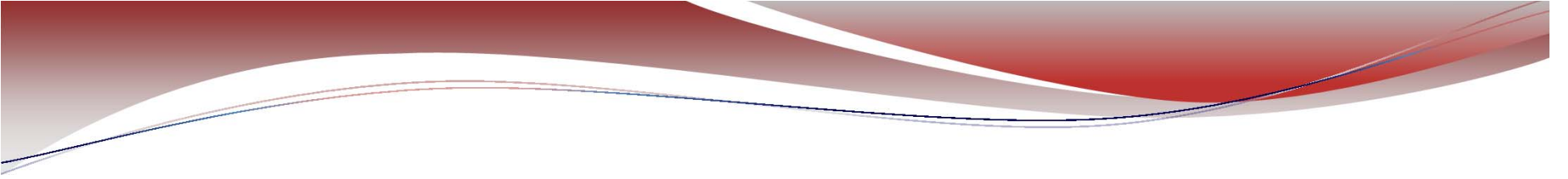


Ampisilin-sulbaktam

- Kombinasyon
 - 2 g ampisilin-1 g sulbaktam
- Polimikrobiyal infeksiyonlar
 - Abdominal ve jinekolojik cerrahi inf.lar
 - Aspirasyon pnömonisi
 - Odontojenik abseler
 - Diyabetik ayak inf.ları
- *E. coli* 'de ampisillin-sulbaktam direnci!!
- Sulbaktam oral yoldan iyi emilmez, parenteral verilmelidir

Sefoperazon sodyum-sulbaktam

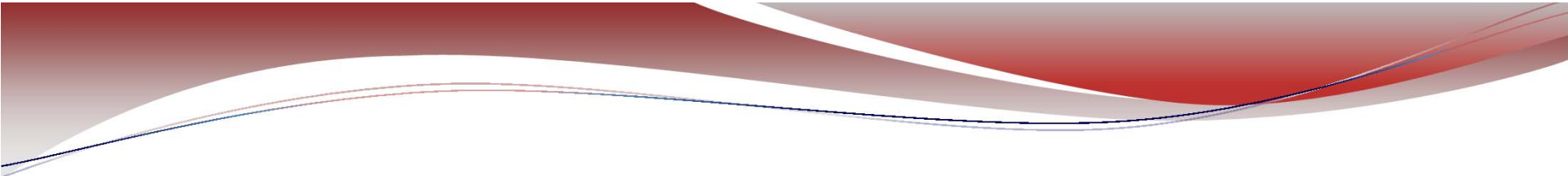
- SBT/CPZ (1000 mg + 1000 mg)(1:1)
- Etki spektrumu
 - Gram pozitifler
 - Gram negatifler
 - Anaeroblar



Diğer kombinasyonlar

In vitro activities of β -lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria

- **Seftazidim + sulbaktam**
 - *E.clocae*, *A.baumannii*, GSBL(+) *K.pneumoniae*
- **İmipenem + sulbaktam**
 - *Acinetobacter spp* (*imipenem R suşlar*)
- **Sefepim + sulbaktam**
 - *Acinetobacter spp* (*imipenem R suşlar*)
- **Sefotaksim + sulbaktam**
 - *E.clocae*, *S.marcescens*, *A.baumannii*, GSBL (+) *K.penumoniae*
- **Aztreonam + sulbaktam**
 - *E.clocae*, imipenem S ve R *A.baumannii*, GSBL *E.coli*



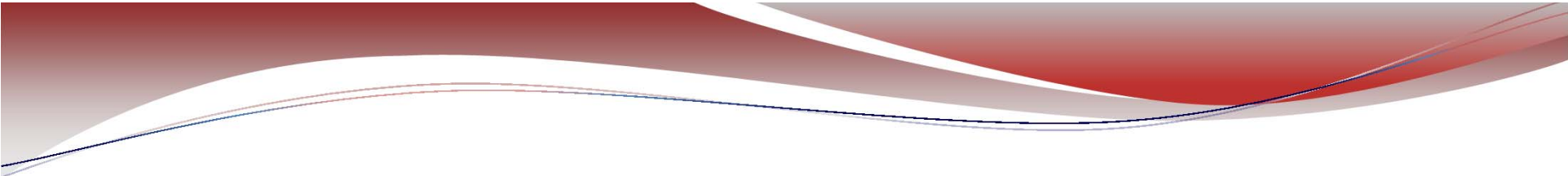
Amoksisilin-sulbaktam

- Amaç
 - Amoksisilin-sulbaktamın in vitro etkinliğini değerlendirmek (agar dilüsyon ile)
- Karşılaştırma ilaçları
 - Amoksisilin, Ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonat, sefotaksim
- Sonuçlar
 - Amoksisilin-sulbaktam
 - gram pozitiflerde %90.9 etkili
 - E.coli %82.4
 - Klebsiella %83
 - H. Influenzae %100
 - Acinetobacter %83.3
- Yorum
 - Amoksisilin-sulbaktam başta Acinetobacter olmak üzere etkili bir antibiyotiktir

Seftriakson-sulbaktam

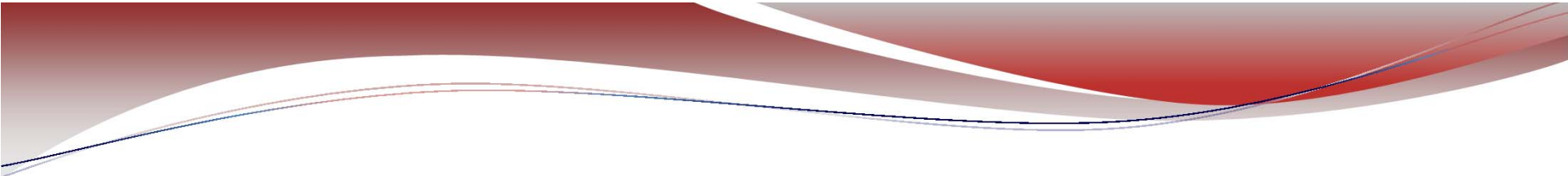


1 g seftriakson
0.5 g sulbaktam



Sefepim-sulbaktam

- Cefepime 500mg, sulbactam 250mg
- Cefepime 1000mg, sulbactam 500mg
- Cefepime 2000mg, sulbactam 1000mg



Acinetobacter baumannii

- Sulbaktamın direkt antibakteriyel etkisi çok önemli
- Karbapenem S/R(farketmez) + sulbaktam (sinerjik etki)
- Sefepim/seftazidim kullanılıyorsa mutlaka sulbaktam eklenmeli
 - PER-1 sorunu %20-40
- Kolistin kullanılıyorsa sulbaktamla kombine edilebilir
 - kolistin direncinin engellenmesi

Acinetobacter enfeksiyonlarında sulbaktam kullanımı

- Ampisilin/sulbaktam, sefoperazon/sulbaktama oranla daha etkili
- Sulbaktamın rifampisin, azitromisin, veya bir kinolonla kombinasyonu
- İmipenem+sulbaktam
- İmipenem dirençli *A. baumannii* bakteremisinde
 - Sulbaktam 8 saatte bir 1 g

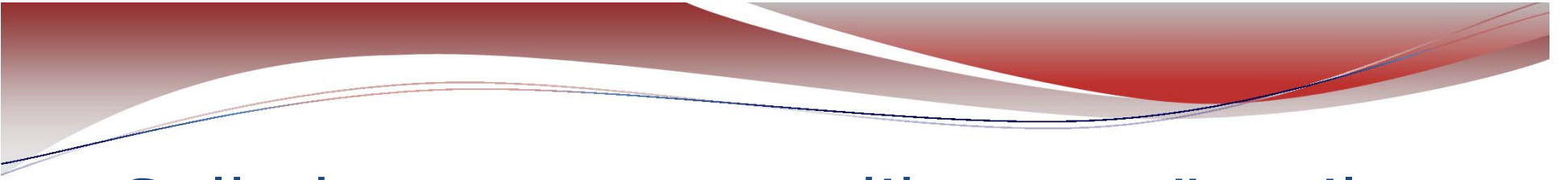
Levin AS. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 144-53. Poirel L, Nordmann P. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826-36. Del Mar T, et al. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 540-46. Cisneros JM, Rodriguez –Bano J. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 8: 687-93

Sulbaktam ve gebelik

- Gebelik kategorisi :B
- Anne sütünde sulbaktam konsantrasyonu ortalama 0.5 $\mu\text{g/mL}$ gibi oldukça düşük miktarda
 - diğer beta-laktam antibiyotiklere benzer
- Beta-laktam antibiyotiklerle birlikte veya tek başına postpartum dönemdeki infeksiyonların tedavisinde güvenle kullanılabilir

Sulbaktam uygun endikasyon öneriler

1. Polimikrobiyal infeksiyonlarda ikinci-dördüncü kuşak sefalosporinlerle
 - Toplum kökenli orta ve şiddetli infeksiyonlarda
 - Hastane kökenli orta şiddette infeksiyonlarda
2. Olası bir stafilokoksik infeksiyonun ampirik tedavisinde birinci kuşak sefalosporinlere sulbaktam ilavesi
 - Toplum kökenli orta veya şiddetli infeksiyonlarda
 - Hastane kökenli orta şiddette infeksiyonlarda



Sulbaktam uygun endikasyon öneriler

3. Enterik bakterilerin etken olması beklenen infeksiyonlarında üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerle sulbaktam kombinasyonu
 - Toplum kökenli şiddetli infeksiyonlarda
 - Hastane kökenli orta şiddetli infeksiyonlarda
4. GSBL üreten enterik bakteriler in vitro testlerde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına duyarlı saptandıysa
 - sulbaktamlı beta-laktam kombinasyonu kullanımı değerlendirilebilir

Sulbaktam uygun endikasyon öneriler

- *Acinetobacter baumannii*
 - tek ya da kombinasyon
- Anaerobik infeksiyonlar
 - tek (?) ya da kombinasyon

Isepamisin

- Gentamisin B derivativesi, amikasinine benzer özellikler
- Zenginleştirilmiş etki
 - Enterobacteriaceae ve stafilokoklar
- The Belgian Isepamicin Multicenter Study Group çalışması
 - YBÜ hastalarından 1100 gram negatif izolat
 - Duyarlılıklar
 - İsepamisin %91
 - meropenem %94
 - sefepim ve amikasin %89
 - gentamisin %88
 - Siprofloksasin %84

Kloramfenikol

- Protein sentezini bakteri ribozomunun 50S subuniti üzerinden inhibe eder
- Genellikle bakteriyostatiktir
- Bazı bakteriler için bakterisidaldır
 - *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, ve *H. influenzae*
- Geniş spektrumlu
 - Gram pozitif ve negatifler
 - Anaeroblar
 - Spiroketler, Riketsiya, Klamidia ve Mikoplazma
- Parenteral ve oral yoldan etkili
 - Oral biyoyararlanımı %80
- Mükemmel doku konsantrasyonu

Kloramfenikol

- Primer olarak karaciğerden metabolize olur, inaktif formu böbreklerden atılır
 - Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Renal yetmezlikte gerekmez
- Direnç
 - Kloramfenikol asetiltransferaz
 - Bakteri membran geçirgenliğinde azalma
- Yan etki
 - Kemik iliği süpresyonu
 - Fatal idiyosenkratik aplastik anemi

Kloramfenikol

- Afrika ve Güneydoğu Asya'da hala kullanılıyor
 - Bakteriyel menenjit, beyin apsesi
 - Melidiosis
 - Riketsiyal hastalıklar
 - Tifo
- Diğer ülkelerde
 - Dirençli ciddi infeksiyonların tedavisi
 - Stenotrophomonas maltophilia endokarditi (Siprofloksasin ile kombine)
 - VRE, MRSA bakteremileri, menenjitleri

Diğer antibiyotikler

- **Trimethoprim/sulfamethoxazole**
 - *S. maltophilia*'ya mükemmel etkinlik
 - *Pneumocystis jiroveci*
 - Toplum kökenli MRSA
- **Minosiklin**
 - İkinci kuşak tetrasiklin
 - Rifampisin ve diğer bazı antibiyotiklerle kombinasyonu MDR *A. baumannii* tedavisinde
- **Basitrasin**
 - Polipeptid antibiyotik
 - Kritik hastaların gastrointestinal sisteminden VRE eradikasyonu için kullanılır

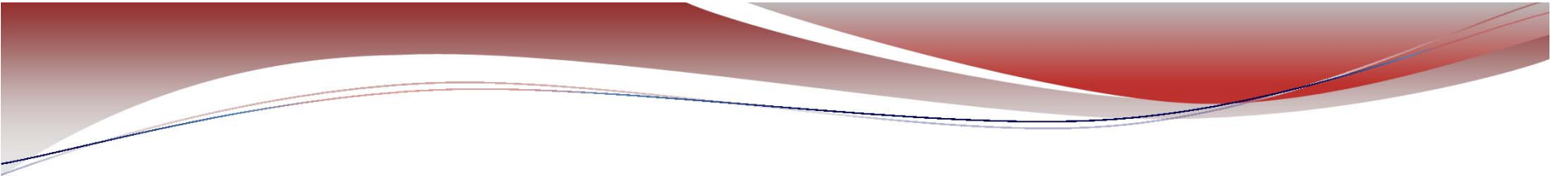
Diğer antibiyotikler

- **Novobiosin**

- DNA giraz inhibitörü
- Rifampisin ile kombinasyonu kateter ilişkili bakteremi ve kateter ilişkili diğer infeksiyöz komplikasyonları azaltır

- **Nitrofurantoin**

- Üriner antiseptik
- VRE üriner izolatlara %99.4 etkili
- VRE ilişkili ÜSİ tedavisinde



Sonuç

“Eskiye rağbet olsa bit pazarına nur yağardı”

Evet
Bit pazarına nur yağdırıyoruz!

A cluster of pink orchid flowers with yellow centers, arranged in a diagonal line across the upper half of the image. The flowers are in various stages of bloom, with some fully open and others as buds. The background is white with a red and white wavy border at the top.

Teşekkürlerimle...