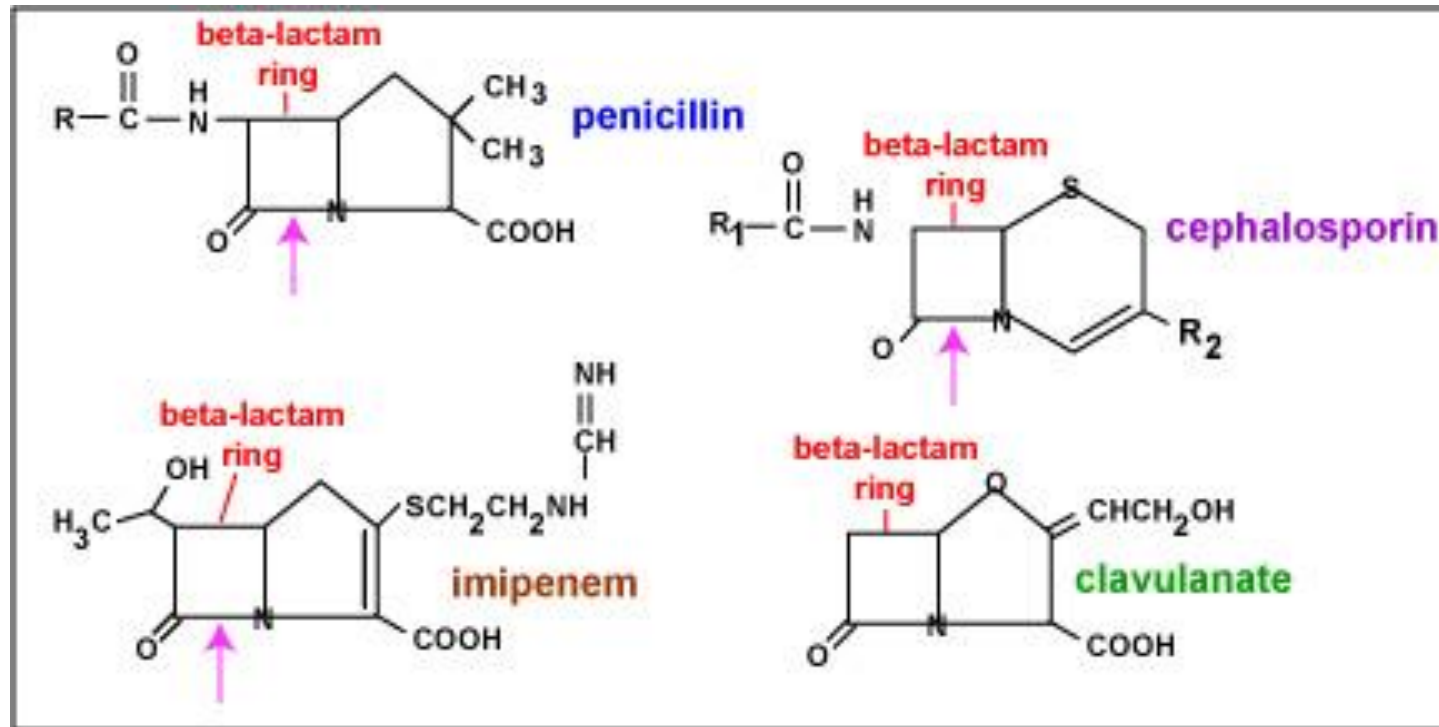

Beta Laktam Antibiyotikler

Beta Laktam Antibiyotikler

- Yapılarında beta laktam halkası içeren antibiyotiklerdir.



Beta Laktam Antibiyotikler

- 5 grupta incelenir:
 1. PENİSİLİNLER (Penamlar, Penemler)
 2. SEFALOSPORİNLER (Sefemler, Oksasefemler)
 3. KARBAPENEMLER
 4. MONOBAKTAMLAR
 5. BETA LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ (Klavamlar)

Penisilinler

Penisilinler

- Tüm penisilinlerde beta laktam halkası tiazolidin halkası ile kondanse olmuştur (6-Aminopenisiloik asit yapısı). Tiazolidin halkasına bir karboksil, beta-laktam halkasına bir amin grubu bağlanmıştır. Beta laktam halkası beta laktamazlar tarafından parçalanırsa penisiloik asit meydana gelir. Antibakteriyel etkisi yoktur ama alerjik reaksiyonlardan sorumludur.

Penisilinler

- Penisilinler 1941'den beri kullanımda olmalarına rağmen etkililikleri, toksisitelerinin düşüklüğü, ve ucuzluğu nedeniyle halen en çok kullanılan antibiyotiklerden birisidir.
- Penisilinlerin popülaritesini korumasının bir nedeni de yıllar içinde ana molekülde yapılan değişikliklerle antibakteriyel spektrumun genişlemiş olması ve oral kullanılan formlarının geliştirilmiş olmasıdır.

Etki Mekanizmaları

- Duyarlı bakterilerde bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonu: penisilinler transpeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarını oluşturan peptidoglikanların oluşumunu inhibe ederler.
 - **Penisilin Bağlayan Proteinler (PBP)** hücre duvarı dayanıklılığını sağlamak amacıyla terminal alanini uzaklaştırarak yakındaki bir peptid ile bağ oluşmasını sağlayan transpeptidaz reaksiyonunu katalizler.
 - Beta laktam antibiyotikler bu enzimin doğal substratının yapısal analogudurlar ve PBP aktif bölgesine kovalen olarak bağlanırlar.
- Otolizin veya murein hidrolaz denilen litik enzimlerin etkililiklerini, bu enzimlerin doğal inhibitörlerini bloke etmek yoluyla artırmaktır. Bu enzimler bakteri lizisine yol açar.
- Etkileri bakterisittir.

Penisilinlere Direnç

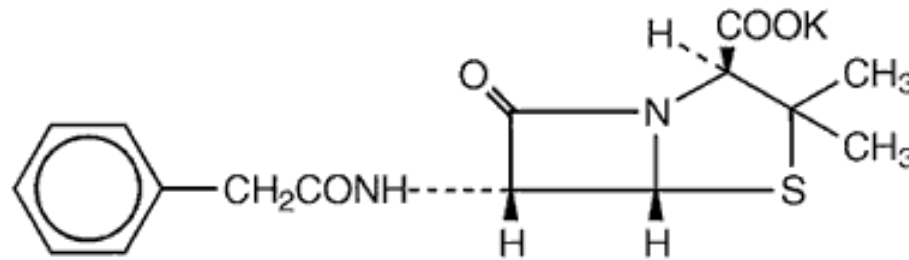
- Dört mekanizma direnç gelişiminden sorumludur:
 - 1. Penisilinlerin bakterilerin oluşturduğu beta laktamazlar tarafından inhibe edilmesi:** En önemli mekanizmadır.
 - 2. Penisilinlerin hedef bölgesinde (PBP) değişiklik:** Stafilokoklarda metisilin direncinden sorumludur. Dirençli bakterilerin ürettiği PBP'nin penisiline afinitesi düşüktür.
 - 3. Penisilinlerin bakteri hücrelerine permeabilitesinin azalması:** Yalnız Gram negatif bakterilerde bulunan dış hücre duvarı membranının permeabilitesinin bozulması sonucunda penisilin hedef PBP'e ulaşamaz.
 - 4. İlacı hücre dışına pompalayan mekanizmanın olması:** Gram negatif organizmalar bazı beta laktam antibiyotikleri hücre dışına atacak pompa sistemleri geliştirebilirler.

Beta laktamaz indüksiyonu

- Bazı beta laktam antibiyotikler bakterilerdeki beta laktamazları indükleyebilir:
 - **Düşük derecede indükleyenler:** Piperasilin, sefsulodin
 - **Orta derecede indükleyenler:** Karbenisilin, sefotaksim, sefuroksim
 - **Yüksek derecede indükleyenler:** sefoksitin, sefamandol, seftazidim, moksalaktam, imipenem, klavulonik asit

1. Grup: Benzil Penisilinler

- Benzil penisilinler (penisilin G) ilk kullanılan penisilin olmasına rağmen hala ani yanıt ve yüksek serum konsantrasyonu istenen durumlarda kullanılan ve bazı enfeksiyonlarda ilk seçenek olan bir penisilin grubudur.



Formula
 $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

Farmakokinetik

- Mide asidi tarafından parçalanır. Oral olarak kullanılmaz.
- Yarılanma ömrü yetişkinlerde 30 dakika kadardır.
- Dokulara dağılım iyidir.
- BOS'a ancak menenjit varsa geçebilir.
- Verilen dozun %80-90'ı değişmeden atılır.

Endikasyonlar

- 1 Milyon Ünite Penisilin G = 0.6 g
- i.m/i.v. Kullanılış, Genelde 25.000-50.000 Ü/Kg, 4-6 doza bölünmüş halde
- Kullanılışı:
 - Grup A streptokok (*S. pyogenes*) enfeksiyonları
 - Grup B streptokok enfeksiyonları (Grup A'ya göre yaklaşık 10 kez az duyarlıdır).
 - *S. pneumoniae*
 - *N. meningitidis*
 - Gram + aerop basiller (*C.diphtheriae*, *B. anthracis*)
 - Gram + anaerop basiller (*C.perfringens* ve tetani)

Endikasyonlar

- *Treponema pallidum* (Sifiliz), *Borrelia burgdorferi* (Lyme hastalığı etkeni), *Leptospira icterohaemorrhagica*
- *Actinomyces israelii*
- Gonokoklar Penisilin G'ye direnç gösterirler.

Depo Penisilin G Türevleri

- Prokain Penisilin G
- Takviyeli Prokain Penisilin G (1 kısım Penisilin G+3 kısım Prokain Penisilin G)
- Klemizol Penisilin G
- Benzatin Penisilin G

Sadece i.m. kullanılırlar

Penisilin G+Probenesid Kombinasyonu

2. Grup: Oral Kullanılan Penisilinler

- Fenoksimetil penisilin (penisilin V)
- Fenoksietil penisilin (fenetisilin)
- Fenoksipropilpenisilin (propisilin)
- Azidopenisilin (α -asidobenzil penisilin): Gerçek bir fenoksipenisilin değildir.

Penisilin V – Farmakokinetik

- Absorbsiyonu %60 kadardır.
- Verilen dozun yaklaşık %65'i karaciğerde metabolize olur.

Penisilin V – Endikasyon

- Benzilpenisilinin kullanıldığı çeşitli endikasyonlarda etkilidir. Gram negatif koklar ve anaeroblar üzerindeki etkililiği penisilin G'den 5-10 kez daha düşüktür.
- Ciddi enfeksiyonlarda benzilpenisilin kullanılmalıdır.
- Yetişkin dozu: 250-500 mg x 4 / gün

3. Grup Penisilinler

Antistafilokokal Penisilinler

- Metisilin
- Nafsilin
- İzoksazolil penisilinler
 - Oksasilin
 - Kloksasilin
 - Dikloksasilin
 - Flukloksasilin
- En önemli özellikleri beta laktamaz salgılayan stafilokoklara etkili olmalarıdır.

Farmakokinetik

- Metisilin, nafsilin, oksasilin parenteral, diğer isoksazolil penisilinler oral kullanılır (Biyoyararlanımı en yüksek olan flukloksasilindir).
- Yiyecekler absorpsiyonu etkilediğinden, gıda alımıyla en az 1 saat fark olmalıdır.
- Metisilin üretilmemektedir.

Endikasyonlar

- Esas olarak penisilinaz salgılayan *S. aureus* ve *S. epidermidis* enfeksiyonlarında kullanılırlar.
- Son zamanlarda metisiline rezistan *S. aureus* suşları bildirilmiştir. Bu suşlar tüm beta laktam antibiyotiklere ve genellikle diğer antistafilokokal ajanlara dirençlidir.

4. Grup Penisilinler

Geniş Spektrumlu Penisilinler

- Aminopenisilinler, benzilpenisilin yapısına amino grubu eklenmesi ile oluşmuşlardır.
 - Ampisilin
 - Amoksisilin
- Bu grup penisilinlerin en önemli özelliği penisilin G gibi Gram pozitif bakterileri etkilemelerinin ötesinde *H. influenza*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, salmonella, shigella gibi Gram negatif basilleri etkilemeleridir.
- Fakat klebsiella, psödomonas, serratia ve enterobakter türlerine etkisizdirler.
- Beta laktamazlara dayanıksızdırlar.

Ampisilin

- Ampisilin esterleri (bakampisilin, pivampisilin, talampisilin) ile ampisilin kondansatlarının (metasilin ve metampisilin) ampisiline göre belirgin üstünlükleri yoktur.
- Ampisilin esterleri doku esterazları tarafından hidrolize edildikten sonra, ampisilin kondansatları spontan hidrolizden sonra ampisilin salmaktadır.
- Mesilinam ve pivoksil esteri pivmesilinam amidinopenisilindir.

Farmakokinetik

- Gerek ampisilin, gerekse amoksisilin aside dayanıklıdır ve oral yolla kullanılırlar.
- Absorbsiyon: Ampisilin %30-50, amoksisilin %90.
- Ampisilin esterlerinin antimikrobiyal etki gücü açısından avantajları olmamasına rağmen emilimleri daha iyidir. Daha erken ve daha yüksek serum konsantrasyonu sağlarlar.

Endikasyonlar

- İlk kullanıma girdiklerinde ortakulak, paranasal sinüs, solunum yolları enfeksiyonları, menenjit (meningokoksik, pnömokoksik) ve Gram negatif enterik basillerin oluşturduğu enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmıştır.
- Son zamanlarda enterobactericea cinslerine ve *H. influenza* da yaygın direnç görülmesi nedeniyle kullanımları kısıtlanmıştır.

Mesilinam

- Mesilinam ampisilinden yapı olarak farklı olmasının ötesinde (amidinopenisilin) etki mekanizması ve antibakteriyel etki spektrumu açısından da farklıdır.
- Gram negatif organizmalara oldukça etkili olmasına rağmen Gram pozitiflere etkililiği düşüktür.
- Etkisinden özellikle Gram negatif bakterilerde bulunan PBP-2'ye bağlanması sorumludur.
- PBP-2'ye bağlanması bakteri büyümesini engellememesine rağmen bakterinin sferik şekil almasına ve lizisine neden olur.

Farmakokinetik / Endikasyon

- Mesilinam parenteral, pivmesilinam oral yolla kullanılır.
- Üriner sistem enfeksiyonlarında önerilir.
- Türkiye'de bulunmamaktadır.

5. Grup Penisilinler

P. aeruginosa'ya etkili penisilinler

Antipsödomonal penisilinler

- Karboksipenisilinler
- Asilüreidopenisilinler

Karboksipenisilinler

- Bu gruptan karbenisilin *P. Aeruginosa*, Klebsialla'lar ve bazı indol pozitif proteus türlerine karşı etkililiği olduğu gösterilen ilk beta laktam antibiyotiktir.
- Gram pozitif bakteriler üzerine etkinliği ampisilinden düşüktür ve beta laktamaz salgılayan stafilokokları etkilemez.
- Tikarsilinin *P. aeruginosa*'ya etkililiği karbenisilinden 2-4 kez daha fazladır.

Farmakokinetik

- Parenteral yolla kullanılırlar.
- Karbenisilin esterleri karindasilin ve karfenisilin oral yolla kullanılabilir.

Endikasyonlar

- Sodyum yüklenmesi, hipopotasemi, platelet disfonksiyonu gibi yan etkileri nedeniyle *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında yerlerini asilü Reidopenisilinlere ve kinolonlara bırakmışlardır.
- Anaerobik enfeksiyonlarda aminoglikozidlerle kombine kullanılabilirler.

Asilü Reidopenisilinler

- Bu grupta azlosilin, mezlosilin ve piperasilin bulunmaktadır.
- *P. aeruginosa*'ya karşı karboksipenisilinden daha etkilidirler.
- Beta laktamazlar tarafından parçalanırlar.
- *P. aeruginosa*'ya en etkili piperasilindir. İn vitro koşullarda azlosilinden 2 kat, mezlosilinden 4 kat ve karbenisilinden 8 kat daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir.

Endikasyonlar

- *P. aeruginosa* ve diğer Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılırlar.
- Genellikle aminoglikozidlerle kombine edilirler.

Penisilinlerin Yan Etkileri

Penisilin Alerjisi

- Tüm penisilinler alerjik reaksiyon yapabilirler. Çapraz alerji olabilir.
- Penisilin alerjisinde major antijenik determinant penisiloik asit türevleridir.
- Penisilinler vücutta alerjik reaksiyonların 4 tipini de oluşturabilir.
- En sık tip 1 alerjik reaksiyonlar görülür.
- Akut anafilaksinin penisilin uygulananların %0.0015 - 0.04'ünde olduğu, ölüm oranının ise %0.0015-0.002 olduğu bildirilmiştir.
- Penisilin alerjisi olan hastaların %10'unda sefalosporinlere de alerji vardır.

Penisilin Alerjisi

- Oral penisilinler daha az alerjik reaksiyon yapar.
- Daha önceden alerjik bazı hastalığı olanlarda (astım, alerjik konjunktivit) penisilin alerjisi görülme olasılığı yüksektir.
- Aminopenisilinler, infeksiyöz mononukleozlu, kronik lenfatik lösemili, böbrek yetmezlikli, hiperürisemi olguları ve allopurinol kullananlarda sık olarak ciltte makulopapüler döküntüler yapar. Bu döküntülerin alerjik yapıda olmadığı düşünülmektedir.
- **Aşırı duyarlılık testleri:**
Cilt testi olarak majör antijenik determinantın bir türevi olan benzil penisoyl-poli-L-lizin (PPL) kullanılması en doğru yaklaşımdır.

Yalın Toksik Etkiler / Süperenfeksiyon

- Penisilinlerin yalın toksik etkisi çok zayıftır.
- Yüksek dozlarda SSS eksitasyonu ortaya çıkabilir.
- Yüksek dozlarda görülen istenmeyen etkiler penisilin molekülünden çok, molekülde bulunan Na^+ veya K^+ 'a bağlıdır.
- En yüksek sodyum içeren karbenisilin ve tikarsilindir.
- Süperenfeksiyon oluşma riski özellikle geniş spektrumlu penisilinlerle daha fazladır.

Beta Laktam Antibiyotikler

SEFALOSPORİNLER

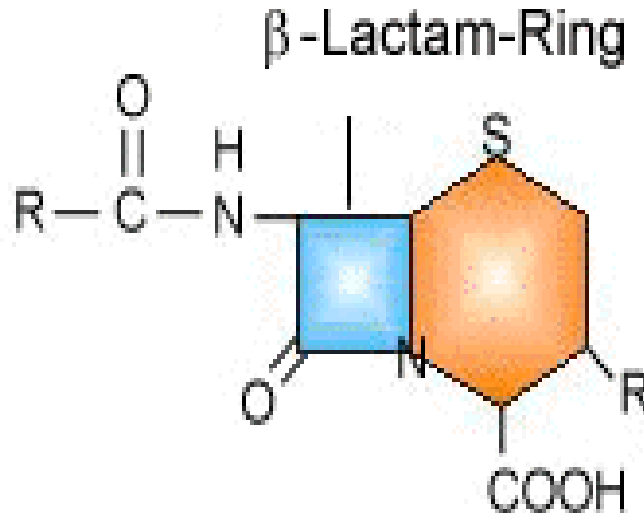
(Sefemler, Sefamisinler ve Oksasefemler)

Sefalosporinler

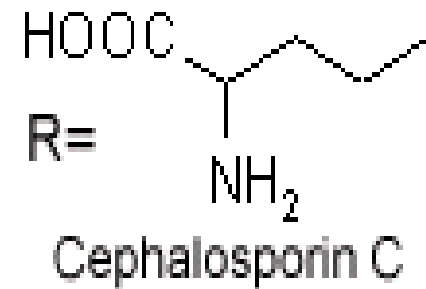
- Kimyasal yapıları bakımından ve antibakteriyel etki mekanizmaları yönünden penisilinlere benzerler. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimleri aktive ederek etki gösterirler.
- Beta laktam halkası penisilinlerde olduğu gibi tiazolidin halkası ile değil dihidrotiazin halkasıyla kondanse olmuştur (7-Aminosefalosporonik asit). Yalnız “moksalaktam” gerçekte bir oksasefem’dir ve “dihidrotiazin” halkası yerine, “dihidro-oksazin” halkası (kükürtsüz halka) içerir.
- Beta laktamaza çok dayanıklıdırlar.
- Sefalosporinler kronolojik esasa dayanan ve antibakteriyel spektruma göre beş kuşak halinde sınıflandırılırlar. 1.kuşaktan 3.kuşağa, Gram (+) etkinlik azalır, Gram (-) etkinlik artar. 4. kuşakta dengeli etkinlik sözkonusudur.

Kimyasal yapıları

7- ASA= 7- Amino Sefalosporanik Asid (β Laktam + Dihidrotiazin halkaları) *Cephalosporium acremonium*



Cephalosporin



Direnç Mekanizmaları

- Direnç gelişmesinde 4 mekanizma söz konusudur:
 1. Beta laktamazlarca parçalanma
 2. Sefalosporinlerin bakteri hücrelerine girişinin azalması.
 3. Penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) afinitesinin azalması.
 4. Gram negatif bakterilerde tanımlanmış pompa sistemleri ile dışarı atılması
- En önemlisi 1. mekanizmadır fakat sefalosporinler beta laktamazlara penisilinlerden daha dirençlidir:
S. aureus'un salgıladığı penisilinaz ile inhibe edilmezler.
- Metisiline dirençli *S. aureus* sefalosporinlere de dirençlidir. Fakat bu direnç beta laktamazla ilgili değildir. Bu suşlarda beta laktamlara dayanıklı yeni bir PBP (PBP-2) söz konusudur.
- En iyi tanımlanmış dışa atım “efflux” sistemi MexA-MexB-OprM sistemidir. Meropenem, üreido- ve karboksipenisilinler, seftazidim ve fluorokinolonlara karşı psödomonası dirençli hale getirir.

1. Kuşak Sefalosporinler

Oral	Parenteral
<p>+Sefaleksin +Sefodroksil Sefaloglisin</p>	<p>+Sefalotin +Sefazolin +Sefasetril Sefapirin</p> <p>+ Türkiye’de bulunan preparatlar</p>
<p>+Sefradin (oral + parenteral)</p>	

1. Kuşak Sefalosporinler:

- **Dar spektrumludurlar.**
- **Gram (+) ve Gram (-) koklara:**
 - *S. aureus* (en önemli özelliği antistafilokoksik olmalarıdır)
 - *S. pyogenes*
 - *S. Pneumonia*
 - **Neisserialar (gonore, menenjit), Morexalla catarrhalis (Orta derecede etkililerdir)**
- **Az sayıda Gram (-) aerob basillere (Hastane dışından izelenmesi koşuluyla) orta derecede etki:**
 - *E. coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Proteus mirabilis*

2. Kuşak Sefalosporinler

Oral	Parenteral
<p>+Sefaklor +Seftibuten +Sefprozil +Sefditoren +Lorakarbef</p>	<p>Sefamisin türevleri (+Sefoksitin, Sefotetan, Sefmetazol) Sefamandol Sefonisid Sefotiam Sefmetazol</p> <p>+ Türkiye’de bulunan preparatlar</p>
<p>+Sefuroksim (oral + parenteral)</p>	
<p>Sefetamet (oral + parenteral)</p>	

2. Kuşak Sefalosporinler:

- Beta laktamazlara daha dirençli ve antibakteriyel spektrumları daha geniştir.
- 1. kuşaktakilere ek olarak bazı enterobakter alt tipleri, indol pozitif proteus türleri, ve *H. influenza*'ya da etkilidir.
- Gram–pozitif organizmalara etkililikleri 1. kuşaktan daha düşüktür.
- Esas olarak solunum yolları enfeksiyonlarında kullanılırlar. Alt solunum yolları enfeksiyonlarında ve KOAH'lı hastalarda gelişen akut bakteriyel alevlenmelerin tedavisinde önemlidirler.
- Gonokoklara karşı daha etkilidir.
- Sefamisin türevleri (Sefoksitin, Sefotetan, Sefmetazol) oral anaeroplara ve *B. fragilise* etkilidir.

2. Kuşak Sefalosporinler

- Sefamisin Türevleri (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol):
 - Güçlü anaerobik etkileri nedeniyle başta intraabdominal enfeksiyonlar olmak üzere karma tipte bakteri florasıyla oluşan enfeksiyonlarda kullanılırlar.
 - İntraabdominal cerrahi profilaksisinde kullanılabilirler.
 - Sefoksitin beta laktamlara daha fazla dayanıklıdır.
- Sefuroksim: BOS'a iyi geçer. Menenjitlerde kullanılabilir.

3. Kuşak Sefalosporinler

Antipsödomonal	Diğerleri
+Sefoperazon +Sefoperazon+sulbaktam +Seftazidim + Türkiye’de bulunan preparatlar	+Sefotaksim +Seftizoksim +Seftriakson +Sefodizim +Sefiksim (oral) +Sefdinir (oral) Seftibuten (oral) Sefmenoksim Sefpodoksim proksetil(oral)

3. Kuşak Sefalosporinler:

- Beta laktamazlara daha dayanıklıdır ve antibakteriyel spektrumları daha geniştir.
- En önemli özellikleri *P. aeruginosa*'ya etkili olmaları, ve enterobakteriler ve neiseria türlerine daha güçlü etkinlik göstermeleridir.
- Gram pozitiflere etkinlikleri 1. kuşak sefalosporinlerden daha azdır. Gram negatiflere daha fazladır.
- Anaeroplara etkililikleri sefamisin türevlerinden daha düşüktür.
- Bu gruptaki sefalosporinler beta laktamazları belirgin olarak indüklerler.

3. Kuşak Sefalosporinler

- Genellikle hastane içinde gelişen ve dirençli Gram negatif bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar.
- Hastane dışında gelişip hastaneye yatırma endikasyonu olan pnömonilerde sefotaksim veya seftriakson kullanılabilir.
- Akut bakteriyel menenjit ampirik tedavisinde sefotaksim ve seftriakson standart tedavidir.
- Seftriakson gonokokkal enfeksiyonlarda günümüzde kabul edilen standart tedavidir.
- Penisiline duyarlı streptokokkal endokarditin ayaktan tedavisinde kullanılabilir.
- Antipsödomonal etkili olanlar bu bakterinin neden olduğu ciddi nozokomiyal enfeksiyonlarda kullanılırlar (aminoglikozidlerle kombine).

4. Kuşak Sefalosporinler

+Sefepim
Sefpirom

+ Türkiye'de bulunan preparatlar

4. Kuşak Sefalosporinler

- En belirgin özellikleri Gram pozitif ve Gram negatiflere dengeli bir etkililiği olmasıdır. Beta laktamazlara çok dayanıklıdırlar.
- Dirençli Gram negatif bakterilerle hastanede oluşan üriner, alt solunum yolları, deri, yumuşak doku, kemik enfeksiyonları ve diğer ciddi enfeksiyonlarda kullanılmaktadırlar.
- Psödomonaslara oldukça etkilidirler.
- Hastane dışında gelişmiş ciddi pnömokoksik pnömonilerde sefotaksim ve seftriakson kadar etkili bulunmuşlardır.
- Febril nütropenili hastalarda ampirik olarak tek başlarına veya bir aminoglikozidle kombine kullanılabilirler.
- Sefepim beta laktamaz enzim türlerine en dayanıklı ve beta laktamazları indüklemeyen sefalosporindir.
- BOS'a geçişleri iyi olduklarından menenjit tedavisinde kullanılabilirler.
- Tamamen böbrekten atılırlar.

Sefepim – Kullanılışı

Monoterapi

- Başta psödomonas infeksiyonları olmak üzere ciddi Gram negatif basil enfeksiyonlarında
- Menenjit
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Pnömoni

Sefepim – Kullanılışı

Kombine Terapi

- İntraabdominal enfeksiyonlar (metronidazol veya klindamisin).
- Nozokomiyal pnömoni (antipsödomonal antibiyotik)
- Febril nütropenik hastalar (antipsödomonal antibiyotik)

5. Kuşak Sefalosporinler

- Seftarolin fosamil
- Seftobiprol medokaril

Parenteral yolla kullanılırlar. Özellikle MRSA, penisiline-dirençli *S. Pneumoniae*'ye ve enterokoklara etkilidirler. *P. aeruginosa*'ya etkileri yoktur.

Farmakokinetik

- Plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlanırlar (%15-95).
- Dokulara iyi dağılırlar.
- 1. kuşak sefalosporinler BOS'a iyi geçememesine rağmen, 3. kuşak sefalosporinler inflamasyon durumunda BOS'a yeterli düzeyde geçerler.
- Çoğu metabolize edilmeden böbreklerden atılır.
- Sefaperazon %70, seftriakson %40 oranında safrayla atılırlar.

Kullanılışları

Antistafilokoksik sefalosporinler	Sefazolin, sefalotin, seftarolin fosamil, seftabiprol medokaril
Antihemofilus sefalosporinler	Sefuroksim, sefaklor
Antipsödomonal sefalosporinler	Seftazidim, sefaperazon, sefepim
Antienterobakteriyel sefalosporinler	Sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, sefooperazon
Antianaerob sefalosporinler	Sefoksitin, Sefotetan

Sefalosporin Kullanımının Ana İlkeleri

- Üst solunum yolları enfeksiyonlarında 1. veya 2. kuşak sefalosporinlerin oral formları tercih edilmelidir.
- Kolon florasından kaynaklanan enfeksiyonlarda sefoksitin, sefotetan veya 3. kuşak sefalosporin + metronidazol kombinasyonu kullanılmalıdır.
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, osteomyelit, yara kaynaklı sepsiste 1. kuşak sefalosporinler
- Menenjit tedavisinde 1. kuşak sefalosporin kullanılmamalıdır. Hastane kaynaklı menenjitlerde sefotaksim veya seftriakson ampirik tedavide ilk seçenektir.

Sefalosporin Kullanımının Ana İlkeleri

- Anaerop enfeksiyonlarda sefoksitin, sefotetan kullanılabilir.
- Parenteral sefalosporinler hastane dışında kullanılmamalıdır.

Sefalosporin Yan Etkileri

- **Alerjik yan etkiler:**
Penisilinle çapraz alerji söz konusudur. Alerjik reaksiyon görülme sıklığı %1-5 arasındadır.
- **Yalın toksik etkiler:**
KC'de K vitamini sentezini inhibe ederek kanamaya/protrombin zamanı uzamasına neden olurlar (moksolaktam, sefaperazon). Uzun süreli kullanımlarda beraberinde K vitamini verilmelidir.
- Disülfiram benzeri etki (sefoperazon).
- Safra yoluyla atılan sefalosporinlerin kullanımı esnasında diyare (sefoperazon, seftriakson).
- **Süperenfeksiyon gelişmesi:**
Özellikle geniş spektrumlu 3. kuşak sefalosporinlerle olur.
- 3. kuşaktakilerde nefrotoksik etki potansiyeli.
- Moksalaktam ve bazı 3. kuşak SS'ler trombosit disfonksiyonu yaparlar.
- Aminoglikozidlerle kimyasal olarak geçimsiz olduklarından aynı solüsyon içinde verilmemelidirler. Ayrıca kombine kullanımları nefrotoksisiteyi artırır.

Sefalosporinlere ait bazı EN'ler-1

- **Sefadroksil** : Oral en uzun etkili sefalosporin
- **Sefazolin** : En uzun etkili 1. kuşak sefalosporin
- **Sefoksitin** : *B. fragilis*'e en etkin beta laktam
- **Sefazolin** : Cerrahi profilaksizde ilk tercih antibiotik
- **Sefalotin** : En nefrotoksik sefalosporin
- **Sefoksitin** : Batın içi ve pelvik enfeksiyonlarda ilk tercih
- **Seftazidim** : Psödomonasa en etkili sefalosporin

Sefalosporinlere ait bazı EN'ler-2

- **Sefaperazon** : Safraya en fazla geçen
- **Sefsulodin** : En dar spektrumlu 3. kuşak
- **Seftriakson** : En uzun etkili
- **Sefotaksim, Moksalaktam** : BOS'a en fazla geçen
- **Sefepim** : Beta laktamazlara en dayanıklı sefalosporin
- **Seftriakson** : En sık diyare yapan
- **Seftriakson** : Safra kesesinde çökelti (**safra çamuru**) yapar

Beta Laktam Antibiyotikler

Monobaktamlar

Monobaktamlar

- Yan zincirleri bakımından 3. kuşak seftazidime benzer. Beta laktam halkasının tek başına bulunduğu, beta laktamaz stabilitesi ve Gram negatiflere karşı özellikle etkili bir beta laktam antibiyotiktir.
- Klinikte kullanılan tek örneği Aztreonam sentetik bir antibiyotiktir.

Etki Mekanizması

- Selektif olarak Gram negatif bakterilerdeki penisin bağlayan proteine (PBP-3) yüksek afinite ile bağlanır.
- Gram negatif bakterilere karşı güçlü etkililik göstermesinin nedeni budur.
- Antibakteriyel Spektrum: Sadece belirli aerobik Gram negatif bakterilere (*H. influenza*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria*, *P. aeruginosa*) etkilidir.
- Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında aminoglikozid yerine daha az toksik etkileri nedeniyle kullanılabilir.
- Gram pozitif bakterilere ve anaeroplara etkisizdir.

Direnç

- En önemli mekanizma beta laktamaz salgılanmasıdır.
- Çeşitli beta laktamazlara dayanıklı olmasına rağmen son yıllarda tanımlanan “geniş spektrumlu beta laktamazlar” aztreonamı da hidrolize ederler.

Farmakokinetik

- Oral yoldan absorbe olmaz.
- Tüm vücut sıvı ve dokularına iyi dağılır. BOS'a geçer.
- Plazma proteinlerine %45-60 bağlanır.
- Böbrekler yolu ile atılır.

Kullanımı

- Duyarlı Gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemi/sepsis, nozokomiyal pnömoni (aminoglikozidler veya antipsödomonal diğer bir beta laktam antibiyotikle birlikte).
- Nozokomiyal komplike üriner sistem enfeksiyonları.
- Osteomyelit, septik artrit
- Sekonder peritonit, intraabdominal apse, diğer intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar (antianaerop bir antibiyotikle birlikte).
- Nozokomiyal cilt enfeksiyonları
- Malign otitis eksterna
- Febril nötropenik hastalarda ampirik tedavide aminoglikozid veya antipsödomonal bir başka beta laktamla kombine edilir.

Aztreonam kullanılmaması gereken durumlar:

- Gram pozitif veya anaerob bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlar.
- Hastane dışında gelişen üriner enfeksiyonlar ve pnömoni
- Yan etkiler:
Güvenli bir antibiyotiktir. Alerjik reaksiyon pek görülmez.
Diğer beta laktamlarla çapraz alerji görülmez.

Beta Laktam Antibiyotikler

Karbapenemler

Karbapenemler

- +İmipenem
- +Meropenem
- +Ertapenem

- Doripenem
- Tomopenem
- Panipenem
- Biapenem
- Faropenem (Oral)
- Tepipenem pivoksil (Oral)

+Türkiye'de bulunan preparatlar

Karbapenemler

- Beta laktamazlara daha dirençli bir gruptur.
- Bütün beta laktamlar gibi metisiline dirençli stafilokoklara etkisizdirler.
- Bakteri duvarındaki penisilin bağlayan proteinlerden PBP- 1 ve PBP- 2'ye bağlanırlar.
- En geniş spektrumlu beta- laktam antibiyotiktirler. Gram pozitif ve Gram negatif ve anaerop bakterilere etkilidir.
- Parenteral kullanılırlar.
- Proteinlere bağlanma %10-20 kadardır.
- Renal yolla atılırlar.
- Tüm dokulara iyi dağılırlar.

Karbapenemler

İmipenem - Meropenem

- İmipenem, böbrek tubulus hücrelerindeki dihidropeptidaz I enzimi tarafından inaktive edildiğinden, bu enzimin spesifik inhibitörü silastatin ile kombine kullanılır.
- Meropenem ise tek başına kullanılır.
- Gram pozitif bakterilere imipenem daha etkili iken, Gram negatiflere meropenemin etkililiği daha yüksektir.
- Meropenem imipeneme dirençli bazı *P. aeruginosa* suşlarına da etkilidir.

Kullanılışı

- Dirençli bakteriler, birden fazla bakteriyle (karışık anaerop, anaerobik Gram negatif ve pozitif karışık bakteri enfeksiyonları) oluşmuş ciddi enfeksiyonlar.
- Ciddi intraabdominal enfeksiyonlarda kombine antibiyotik toksisitesinden kaçınmak amacıyla kullanılırlar.
- Diğer antipsödomonal ajanlara dirençli psödomonas enfeksiyonları.
- Febril nütropenik hastalarda tek ajan olarak.

Kullanılmaması veya dikkatle kullanılması önerilen durumlar

- Ciddi psödomonas enfeksiyonlarında tek başına kullanılmamalıdır.
- Hastane dışında gelişmiş enfeksiyonların tedavisinde kullanılmamalıdır.
- Cerrahi profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır.
- Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır.
- Ciddi enterokokkal enfeksiyonların tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır.
- *P. aeuroginosa* haricindeki diğer psödomonal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Karbapenemler

- Diğer beta- laktamlarla çapraz alerji söz konusudur.
- Bulantı kusma diyare görülebilir.

Beta Laktam Antibiyotikler

Beta laktamaz
inhibitörleri

Beta laktamaz inhibitörleri

- Klavulanik asit (klavam türevi bir antibiyotik), sulbaktam (penisilanik asidin sulfon türevi), tazobaktam (Triazolimetil penisilanik asidin sulfon türevi) ve avibaktam
- Beta laktam molekülüne benzerler. Çoğu bakteriyel beta laktamazın güçlü inhibitörüdür. Böylece hidrolize edilebilir penisilinleri bu enzimlerle inaktivasyondan korur.
- En fazla Ambler A sınıfı (özellikle plazmid tarafından kodlanan transpose edilebilir eleman (TEM) beta laktamazları), stafilokoklar, *H. influenza*, *N. gonorrhoeae*, salmonella, şigella, *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi bakterilerin ürettiği beta laktamazlara karşı aktivite gösterirler.
- C sınıfı beta laktamazları (kromozomal olarak kodlanan, indüklenebilir ve enterobakterler, sitrobakter, serratia, ve psödomonasın ürettiği) inhibe edici etkileri zayıftır. Fakat lejyonella, bakteroides ve branhamella gibi bakterilerin ürettiği C sınıfı beta laktamazları inhibe edebilirler.
- Antibakteriyel etkileri çok zayıftır.

Beta laktamaz inhibitörleri

- Yalnız bazı antibiyotiklerle spesifik kombinasyonlar halinde bulunurlar.
- Antibakteriyel spektrumu belirleyen beta laktamaz inhibitörü ile kombine edilmiş olan penisilindir.
- Eğer penisilin inaktivitesi beta laktamazlarla yıkıma bağlı ise beta laktam inhibitörü penisilinlerin etkililiğini artırır.

Beta laktamaz inhibitörleri

Endikasyonlar

- Penisilin – beta laktamaz kombinasyonu çok geniş spektrumda bakterilerle oluşmuş enfeksiyonların ampirik tedavisinde ve karma aerobik ve anaerobik enfeksiyonlarda endikedir.
- Kombinasyon dozu tek başına penisilin dozu ile aynıdır.
- Yalnız tazobaktam – piperasilin kombinasyonu tek başına piperasilinden daha az dozda verilir (3 g 6 saatte bir – 3-4 g 4-6 saatte bir)

Beta laktamaz inhibitörleri

Kombinasyonlar

- Amoksisilin – klavulanat
- Ampisilin – sulbaktam
- Piperasilin – tazobaktam
- Tikarsilin – klavulanat
- Sefaperazon-sulbaktam