

Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar ile Gözlenen İstenmeyen Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

Doç.Dr. Güzde GİRGİN
24.03.2023



TANIMLAR



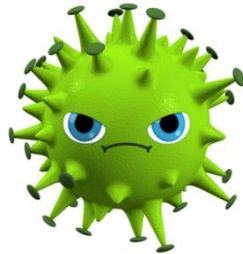
- **Bulaşıcı hastalık:** Bir canlıdan diğerine bulaşabilen hastalıklardır.
- **Enfeksiyon:** Mikroorganizmaların insan vücuduna girdikten sonra, üreyip çoğalarak, istenmeyen belirtiler ve/veya hastalıklar oluşturmasıdır.



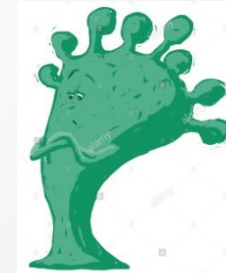
MİKROORGANİZMALAR

- **Mikroorganizma:** Doğal olarak her yerde bulunabilen, genellikle tek hücreli, karmaşık enzim yapısı olan mini canlılardır.

Virüs



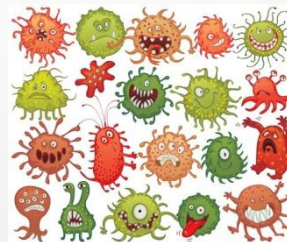
Mantar



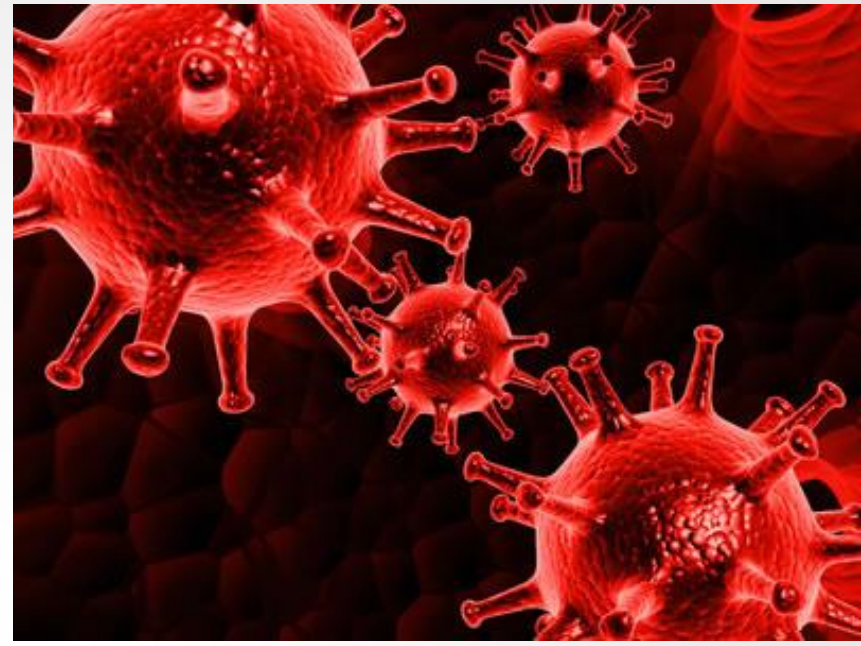
Parazit



Bakteri



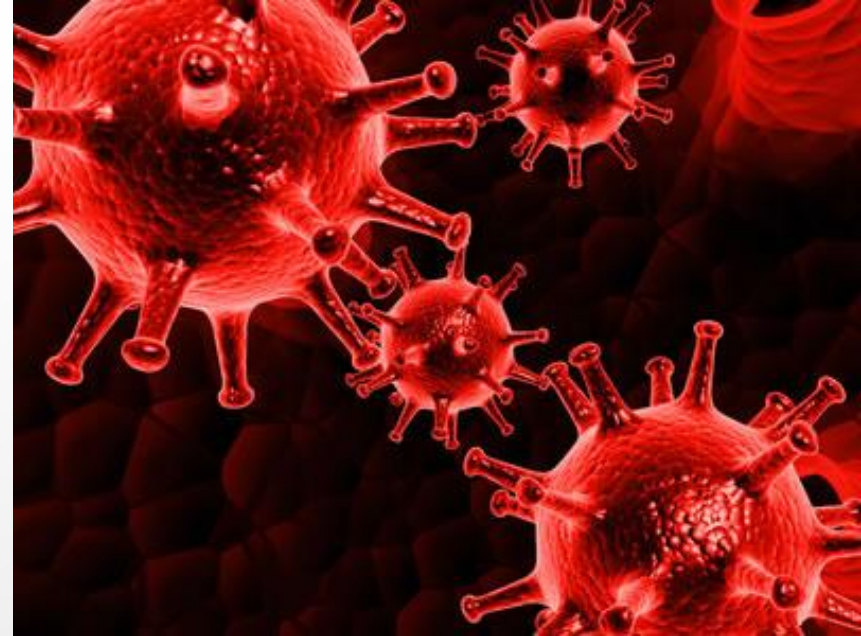
- **Normal flora:** İnsan vücudunda bulunan ve yer değiştirmedikçe hastalık yapmayan mikroorganizmalar topluluğu.



- **Patojen mikroorganizma (enfeksiyon etkeni):**

İnsan vücudunda (ya da hayvanda, bitkide) istenmeyen etki (veya hastalık) oluşturan; virüs, bakteri, parazit, mantar gibi mikroorganizmalardır.

Enfeksiyon Hastalığı (DSÖ): Bakteri, virüs, parazit, mantar gibi patojen mikroorganizmaların neden olduğu; doğrudan veya dolaylı yollardan bir kişiden diğetine bulaşabilen hastalıktır.



ENFEKSİYON ZİNCİRİ



Enfeksiyon zinciri: Enfeksiyon oluşturabilmesi için, mikroorganizmanın tamamlaması gereken aşamalardır. Bu zincir tamamlanmadığı sürece enfeksiyon oluşmaz.

Enfeksiyon etkeninin hastalık oluşturma potansiyeli, řu koşullara bağlıdır:

- Mikroorganizmanın sayısı
- Mikroorganizmanın virölansı
- Bireyin vücut direnci
(Konağın immün sisteminin durumu)



- **Konakçı:** Mikroorganizmayı vücudunun üzerinde veya içinde barındıran insana (veya hayvana, bitkiye) denir.

Özellikle vücut direnci düşük, kronik hastalık, dengesiz beslenme, aşırı yorgunluk, alkol ve sigara bağımlılığı olan, bağışıklık sistemi yetersiz kişiler, mikroorganizmalar için uygun konakçılardır.



- **Kontaminasyon:** Enfeksiyon etkeninin hastanın vücudunda, giysilerde, su veya yiyeceklerde bulunmasıdır.
- **Virülans:** Mikroorganizmanın hastalık oluşturabilme yeteneğidir.
- **İnkübasyon (kuluçka) süresi:** Enfeksiyon etkeninin konakçıya girdikten sonra, hastalık belirtilerinin ortaya çıkması arasında geçen süredir.



- Enfeksiyon hastalığının seyrini, mikroorganizmanın virölansı ve konağın immün sisteminin durumu belirler.
- Bir organizma enfekte ettiği tüm konaklarda farklı hastalık tablolarına yol açabilir.
- Enfeksiyon hastalıkları tüm sistemleri tutabilir.



Enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede;

- Enfeksiyon hastalıklarının ve enfeksiyon zincirinin bilinmesi
- Bulaşmayı önlemek için enfeksiyon zincirinin kırılması
- Enfeksiyonlardan korunma kurallarının bilinip uygulanması
- Bildirimi zorunlu olan hastalıkları bilip gerekli bildirimlerin yapılması



ÖNEMLİDİR



- Antimikrobiyal ilaçlar, tüm ilaç grupları içinde en fazla kullanılan ve bu arada en fazla yanlış kullanılan ilaçlardandır.
- Başarılı bir antimikrobiyal tedavi, son aşamada enfeksiyon bölgesindeki ilaç konsantrasyonuna bağlıdır.



Bu konsantrasyon, mikroorganizmanın büyümesini inhibe edecek düzeyde olmalıdır. Eğer konakçının savunma mekanizmaları yeterliyse bu minimum inhibitör etki yeterli olacaktır. Konakçının savunma mekanizmalarının yeterli olmadığı durumlarda ise daha yüksek düzeylere ihtiyaç duyulabilmektedir.

Enfeksiyon bölgesinde ilacın konsantrasyonu sadece mikroorganizmayı inhibe etmemeli, aynı zamanda konakçı hücrelerine toksik olan düzeyin altında kalmalıdır.

Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar

- Antibakteriyel ilaçlar
- Antifungal ilaçlar
- Antiviral ilaçlar
- Antiprotozoal ilaçlar
- Antihelmintikler



ANTİBİYOTİK

Antibakteriyel ilaçlar olarak da adlandırılırlar.

Aslen bakteriler, mantarlar ve aktinomiçesler gibi çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve diğer mikroorganizmaların büyümesini baskılayan antibakteriyel maddelerdir.

Günümüzde bu terim sentetik antimikrobiyal ajanları da kapsamaktadır.

ANTİBİYOTİK

- Bakterilerin neden olduğu hastalıklarda bakterilerin çoğalmasını engelleyerek (*bakteriyostatik*) ya da bakterileri öldürerek (*bakterisid*) etki gösteren ilaçlardır.
 - Reçetelerin % 3-25'ini
 - İlaç harcamalarının % 6-21'ini
 - Hastane harcamalarının yaklaşık % 50'sini oluşturur

Antibiyotik etkisi

Bakterisid

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

Bakteriostatik

- Sülfonamid
- Kloramfenikol
- Tetrasiklin
- Makrolid
- Klindamisin
- Metronidazol



Geniş spektrumlu antibiyotik

- Bir antibiyotiğin etkili olduğu bakteri gruplarının tümü "**antibakteriyel spektrum**" olarak adlandırılır.
- Her antibiyotiğin etki spektrumu aynı değildir.
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak bazı yönlerden risklidir.
- Bu antibiyotikler kullanıldığında, vücudumuzda doğal olarak bulunan ve bizlere yararlı flora bakterilerine de etki edebilir. Bu durum ise çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir.

Antibiyotik direnci

- Uygun olmayan ya da yetersiz dozda kullanılan antibiyotik sonucunda hastalığa neden olan bakterilerin hücre yapısının değişerek antibiyotiğe karşı güç kazanmasıdır.
- Bir bakteri ilaca karşı direnç kazandıktan sonra, o ilaç artık enfeksiyonun tedavisinde etkili olmamaktadır.
- Bazı direnç tipleri diğer bakterilere de geçebildiğinden, dünyada giderek artan sayıda enfeksiyon artık antibiyotiklerle tedavi edilememektedir.

Antibiyotik direnci

- Bu nedenle, antibiyotikler sadece enfeksiyonun tedavisinde gerekli olduğu zaman kullanılmalıdır.
- Direnç gelişimi, çok kolay bir şekilde tedavi edilebilecek hastalıkların ilacın organizmada istenen etkiyi oluşturmamasını engeller ve vücudumuzun ilaca cevap vermemesine neden olabilir.



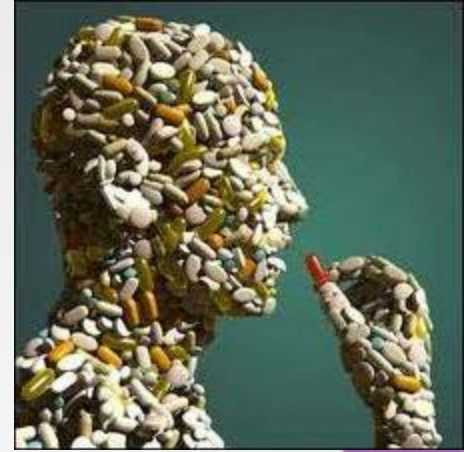
Neden kombinasyon?

- Multibakteriyel enfeksiyon
- Tek antibiyotikle tedavi edilemeyen iki ayrı enfeksiyon
- Etkeni bilinmeyen enfeksiyon
- Toksisite olasılığını azaltmak
- Direnci önlemek

$$2 + 2 \neq 4$$



Kombine tedavinin dezavantajları



1. Farmakolojik etkileşim
2. Antagonizma (klinik olarak belgelenmiş çalışmalar çok az olmakla birlikte in vitro olarak sık gözlenir)
3. Yan etkide/toksik etkide artış
4. Çoğul dirençli (çoklu ilaç direnci gösteren) bakteri gelişimi
5. Maliyet artışı

Kombine tedavinin dezavantajları

6. Süperenfeksiyon: Terapötik dozlarda antibiyotik alan tüm bireylerde intestinal, üst solunum yolu ve genitoüriner sistemin normal mikrobiyal florasında değişiklik olur ve bunun sonucunda bazı bireylerde süperenfeksiyon olarak isimlendirilen ve esas enfeksiyonun tedavisi sırasında, bakteriyolojik ve klinik bulgularıyla yeni bir enfeksiyon ortaya çıkabilir.



Antibiyotiğin antibakteriyal spektrumu ne kadar genişse ve tedavi ne kadar uzun sürdüyse normal bakteriyal floranın değişme olasılığı ve tek, ilaca dirençli bir mikroorganizmanın baskın hale gelerek konakçıyı istila etmesi ve bunun sonucunda da enfeksiyon oluşturma olasılığı o derece yüksektir.



Antibiyotik tedavisinde yanıtsızlık nedenleri

- Yanlış tanı
- Yanlış antibiyotik seçimi
- Uygun olmayan doz ve yol
- Lokalize enfeksiyon
- Tedavi sırasında direnç gelişimi
- Altta yatan hastalık
- İlaç ateşi

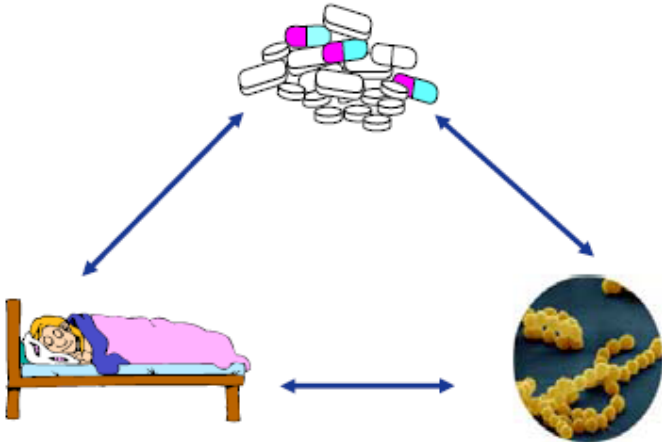


Kullanımı sonlandırınız!

- Enfeksiyon tedavi edildiğinde
- Mikrobiyolojik inceleme sonuçları negatif ve enfeksiyon olası değilse
- Enfeksiyon tanısı konulmamışsa

Akılcı antibiyotik kullanımı

Uygun endikasyon	→	Enfeksiyon
Uygun antibiyotik	→	Spektrum
Uygun zaman	→	Enfeksiyonun şiddeti
Uygun konsantrasyon	→	Farmakokinetik
Uygun doz - yol	→	Farmakodinamik
Uygun maliyet	→	Farmakoekonomi



Antibiyotiklerle Gözlenen İlaç Etkileşimleri

- Antibiyotikler birbiriyle ve diğer grup ilaçlarla etkileşebilir.
- İlaç-ilaç etkileşmelerinin sık görüldüğü ve önemli bir gruptur.
- Akılcı ilaç kullanımı açısından etkileşmenin öngörülmesi önemli bir basamaktır.

Antibiyotiklerle Etkileşmeler

- Absorpsiyon
- Eliminasyon
- Metabolizma
- Organ

düzeyinde gerçekleşebilir

Diğer İlaçlarla Sıklıkla Etkileşime Giren Antibiyotikler

- Eritromisin
- Florokinolonlar
- Tetrasiklinler
- Rifampisin
- Metronidazol

ilaç etkileşimleri

- Tetrasiklin

- Mg, Ca, Fe

Beraber kullanımında dikkat edilmeli

- A vitamini, retinoid
- Antikoagülan
- Diüretik
- İnsulin
- Antiasit
- Lityum
- Antiaritmik-digoxin
- Metotreksat
- Kolestipol, kolestiramin
- Migren ilaçları-ergotamin

İlaç etkileşimleri

- Eritromisin
 - Digoksin düzeylerini artırır; antikoagülanların terapötik etkisini artırır ve protrombin zamanını değiştirir
- Azitromisin
 - Mg veya Al içeren antiasitlerle etkileşir
- Florokinolonlar (Enoksazin)
 - NSAİİ ile etkileşir, SSS eksitasyonuna ve konvülsiyonlara yol açar
- Vankomisin
 - Aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksisite gözlenebilir.
- Rifampisin
 - Kombine oral kontraseptiflerle istenmeyen gebelikler 🟡

ORAL KONTRASEPTİFLER VE GENİŞ SPREKTUMLU ANTİBİYOTİKLERİN BİRLİKTE KULLANIMI

Oral kontraseptiflerin çoğu östrojen içeren ilaçlardır ve enterohepatik sıklusa girerler. Yarılanma ömürleri bu nedenle uzundur.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı enterohepatik sıklusta rol alan ve beta glukuronidaz ile sülfataz enzimi üreten bakterilerin yok olmasına neden olur.

Oral kontraseptif ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması; ilacın kan düzeyinin terapötik konsantrasyondan düşük olmasına ve istenmeyen gebeliklere neden olabilir.

Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar



- Antibakteriyel ilaçlar

- Antifungal ilaçlar

- Antiviral ilaçlar

- Antiprotozoal ilaçlar

- Antihelmintikler



Antifungal İlaçlar

Yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar.

Sınıflandırması:

- Antibiyotikler
 - Polienler: Amfoterisin B, Nistatin
 - Heterosiklik benzofuran: Griseofulvin
- Antimetabolit: Flusitozin
- Azoller
 - İmidazoller: Klotrimazol, Ketokonazol
 - Triazoller: Flukonazol
- Allilaminler: Terbinafin
- Diğerleri: Benzoik asit, sodyum tiyosülfat



Antibiyotikler



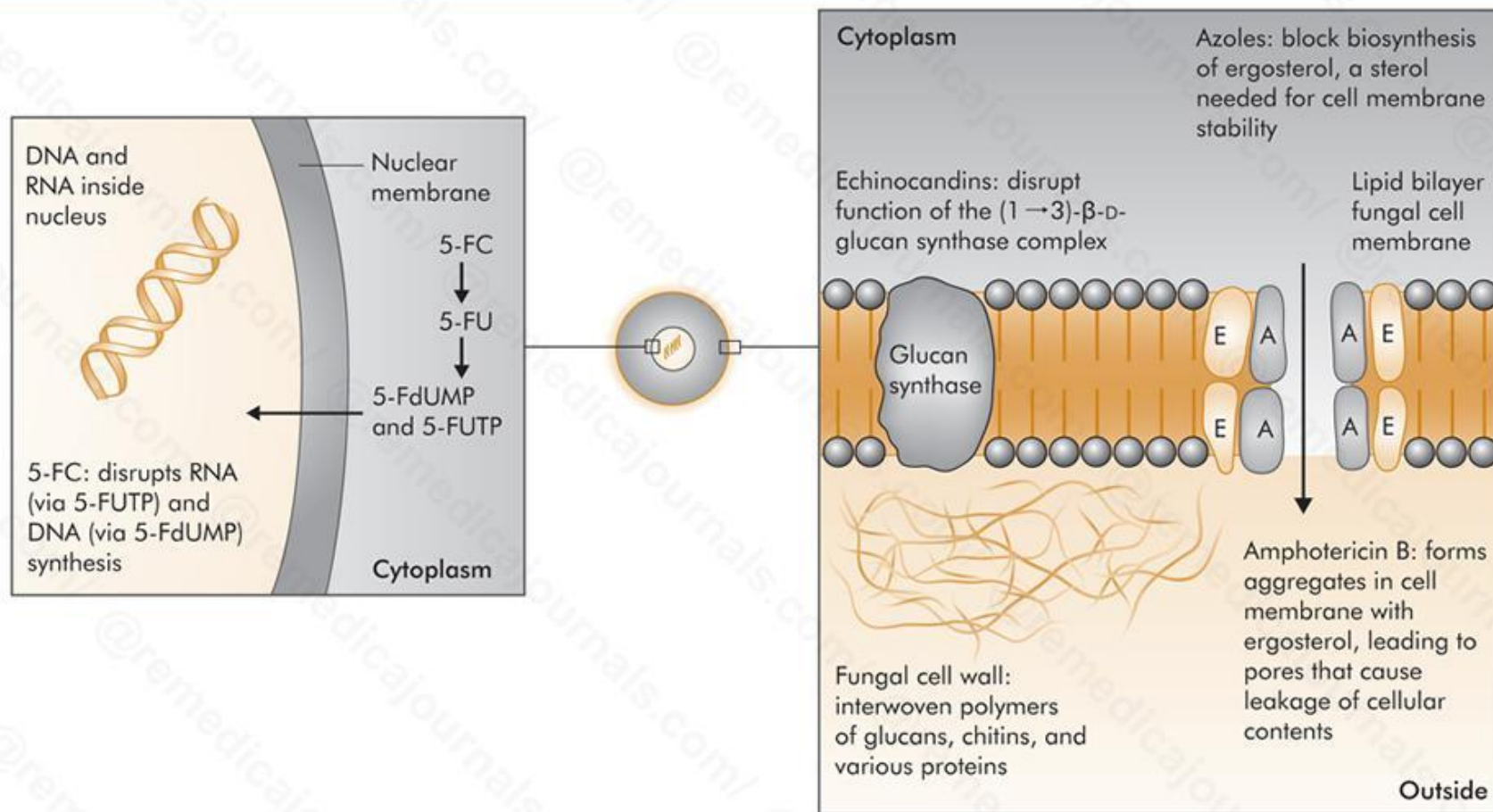
POLIEN ANTİBİYOTİKLER

HETEROSİKLIK BENZOFURAN GRUBU

Polien Antibiyotikler

- Çok sayıda doymamış bağ içerirler. Makrosiklik halka yapısına sahiptirler.
- Amfoterisin B (AMB) → prototipleri.
- Fungal hücre membranına bağlanarak (ergosterol) geçirgenliğini artırır.
- Daha az oranda olmak üzere konak hücre membranına (kolesterol) da bağlanırlar.
- AMB polienlerin en az toksik olanı olmakla birlikte sistemik kullanılan antibiyotiklerin en toksik olanlarından biridir.
- Bakteri membranında sterol bulunmadığından dolayı bakterilere etkisizdir.

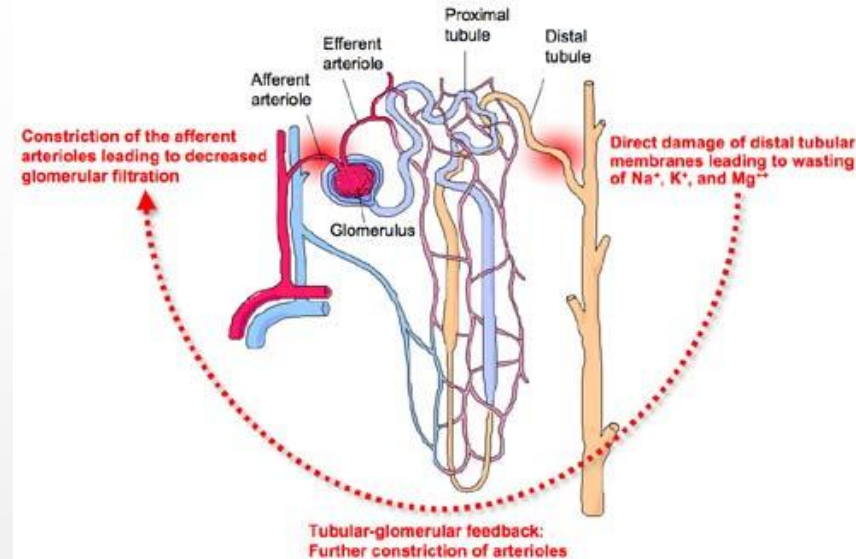
Figure 1. Mechanisms of action of antifungal agents.



5-FC: 5-fluorocytosine; 5-FdUMP: 5-fluorodeoxyuridine monophosphate; 5-FU: 5-fluorouracil; 5-FUTP: 5-fluorouridine triphosphate; A: amphotericin B; E: ergosterol. Redrawn from [57], with permission from Elsevier.

Etkileşmeler

- Flusitozin ile AMB additif etki gösterir.
- Rifampin AMB'nin etkisini potansiyalize eder.
- Aminoglikozitler, siklosporin ve diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı nefrotoksik etkilerini artırır.



Heterosiklik Benzofuran

- Griseofulvin
- İlk elde edilen antibiyotiklerden biridir (*Penicillium griseofulvum*)
- Antibakteriyal etki göstermediğinden dolayı 60'lara kadar az ilgi çekmiş. → Dermal etki
- Derin mantar enfeksiyonlarında ve bakteriyel enfeksiyonlarda etkisiz.
- Mitozda etkili/anormal metafaz konfigürasyonu
- Tedavi süresi enfeksiyon bölgesine, enfekte keratinize dokunun kalınlığına ve yenilenme hızına bağlıdır.

Etkileşmeler



- Varfarin metabolizmasını artırır.
- Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.
- Fenobarbiton Griseofulvin'in absorpsiyonunu azaltır ve metabolizmasını artırır.
- Griseofulvin alkol intoleransı oluşturabilir.

Azoller



IMIDAZOLLER

TRIAZOLLER

- 
- 
- En yaygın kullanılan antifungal ajanlardır.
 - Ketokonazol oral+topikal kullanım
 - Geniş spektrumları var
 - Ergosterol sentezini inhibe ederek fungal membran yapısını bozarlar.
 - Bazı bakterilere karşı etkili olmaları alternatif mekanizmaları olduğunu düşündürüyor.



Etkileşmeler

- H₂ blokörleri, proton pompası inhibitörleri, antiasitler gastrik asiditeyi ↓ ketokonazol absorpsiyonunu azaltır.
- Rifampin, fenobarbiton, karbamazepin ve fenitoin ketokonazol metabolizmasını ↑ ve etkisini ↓.

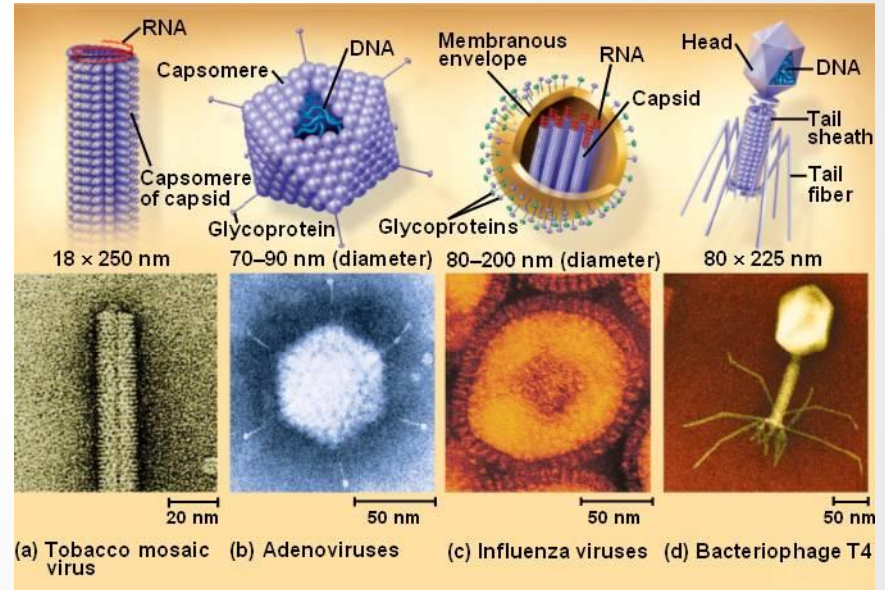
Etkileşmeler

- Ketokonazol CYP450 inhibisyonu yapar. Aşağıdaki ilaçlar dahil pek çok ilacın kan düzeyini artırır:
 - Fenitoin, Digoksin, Diazepam, Siklosporin, Haloperidol, Varfarin, Sülfonilüreler, Statin grubu hipolipidemikler, Nifedipin, ...
- Ketokonazolden daha az oranda olmak üzere, flukonazol de benzer etkiyi gösterir.



Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar

- Antibakteriyel ilaçlar
- Antifungal ilaçlar
- Antiviral ilaçlar
- Antiprotozoal ilaçlar
- Antihelmintikler



Antiviral İlaçlar

- Virüsler, parazit kavramının belki de en ileri örneğidir. Konak hücreden beslenmenin yanı sıra konak hücreyi yeni viral parçacıklar oluşturmada kullanırlar.
- Bu nedenle viral tedavi zordur. Konaktaki hücresel metabolizma ile de etkileşir.



Antiviral İlaçlar

- Sınıflandırma:

- Anti-Herpes (Asiklovir)
- Anti-Retrovirüs
 - Nükleosit reverse transkriptaz inhibitörleri (Zidovudin)
 - Non-nükleosit reverse transkriptaz inhibitörleri (Nevirapin)
 - Proteaz inhibitörleri (Ritonavir)
- Anti-Influenza (Amantidin)
- Selektif olmayan antiviral ilaçlar (Ribavirin, interferon- α)

Anti-Herpes İlaçlar

- Asiklovir → Viral enzim aracılığıyla aktif metabolitine dönüşür.
- Aktif metabolit (asiklovir monofosfat) DNA sentezi ve viral replikasyonu önler.

Anti-Retrovirüs İlaçlar

- HIV virüsüne karşı kullanılan ilaçlardır.
- Yaşam kalitesini yükseltme ve yaşam süresini uzatmada, AIDS hastalığı komplikasyonlarını geciktirmede yararlıdırlar fakat hastalığı iyileştirmezler.

Etkileşmeler

- Parasetamol, timidin analoglarının toksisitesini artırabilir (*Glukronidasyon için yarışma söz konusudur*).
- Azol grubu antifungaller timidin analoglarının metabolizmasını azaltır.
- Nefrotoksik ve miyelosupresif diğer ilaçlarla ve probenesid ile birlikte kullanımında toksisite gözlenebilir.

Antiretroviral ilaçlarla gözlenen etkileşimlere dair klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır, bu alanda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kenya’da 996 hasta ile yapılan bir çalışmada ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklıkla rifampisin, azoller, steroidler ve antimalaryal ilaçlar ile gözleendiği belirtilmiştir. CD4 hücre sayısı ve vücut kitle indeksi düşük olan hastalarda etkileşimlerin daha sık gözleendiği vurgulanmıştır.

Influenza Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Genellikle iyi tolere edilirler.
- Bulantı, anoreksi, uykusuzluk, sersemlik, konsantrasyonda zorlanma nadir de olsa gözlenebilir.
- Bazı durumlarda lokal vazokonstriksiyon nedeniyle ayak bileklerinde ödem oluşabilir.

Selektif Olmayan Antiviral İlaçlar

- Grip benzeri etkiler gözlenebilir.
- Nadiren konvülsiyona varan nörotoksik etkiler gözleendiği bildirilmiştir.
- Doza bağıli miyelosupresif etki söz konusudur.
- Tiroid disfonksiyonuna neden olabilir (hiper veya hipotiroidi).
- Hipotansiyon, aritmi, alopesi ve karaciğer disfonksiyonu gözlenebilir.



Başarılar...

