

Antibiyotiklerin Farmakolojik Özelliklerinin Akılcı Antibiyotik Kullanımındaki Önemi

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Prof.Dr.

Çocuklarda antibiyotik kullanım ilkeleri genellikle erişkinlerdekine benzerdir, ancak bazı konularda büyük farklılıklar olabilir. Çocuğun dinamik doğası bu farklılıklarda rol oynar. Yaş grubuna göre değişen ağırlık ve vücut yüzölçümü, bebeklerde ilaçların kilo ya veya metrekareye göre verilmesini gerekli kılar. Sık beslenme özellikleri (örneğin yenidoğanlarda iki saatte bir olabilir), enfeksiyonlarda beslenmenin çok çabuk bozulması (iştahsızlık, bulantı, kusmaya meyil) ve nispeten daha çabuk dehidratasyona gidiş (potansiyel olarak renal toksisitenin daha çabuk gelişebilmesi) ilaç tip ve sıklığını etkileyebilir. İlaç farmakodinamiğinde yaşa göre değişiklikleri de dikkate almak gerekir. Örneğin çocuklarda yarılanma ömrü genellikle erişkinden hızlıdır ve doz aralığını gereksiz kısaltmamak gerekir. Ama yenidoğanlarda gebelik haftasına (prematürelite düzeyi veya doğum ağırlığına) göre değişmek üzere özellikle ilk 7 gün içinde, böbreğin fizyolojik immatüresitesi nedeniyle kilogram başına doz daha azdır ve doz aralığı ilaçlara göre değişen oranlarda uzar. Bu nedenle tedavi verecek hekim konuyla yakından ilgili değil ise, referans listelerine bakılarak doz ayarı yapılmalıdır. Erişkinlerde bazı enfeksiyonlarda tercih edilen ilaçların (gelişen eklem kırırdağına hasar yapıcı etkileri nedeniyle siprofloksasinin, kalıcı diş boyanmasına yol açtığı için tetrasiklininin) çocuklara verilmesi kontredikedir. Keza diğer çocukluk dönemlerinde sıklıkla verilebilen bazı ilaçlar (sürekli kan düzeyi izlenemediği takdirde Grey Sendroma yola açabildiği için kloramfenikol, sarılık riskini arttırdığı için seftriakson) yenidoğanlarda verilmez (1).

Çocuklarda antibiyotik kullanımında klinikte önemli olan ve tedavi başarısını doğrudan etkileyen bazı hususlar vardır. İlacın mevcut enfeksiyon ajanına etkili olması (uygun empirik tedavi), ucuz, tadı güzel, mümkünse doz aralığı uzun (günde bir veya iki

dozda), yan etkinin (özellikle kusma, ishal, allerji) az olması farmakokinetik tedavi başarısını etkiler. İlacın farmakokinetik özellikleri (biyoyararlanım, proteine bağlanma, itrah edildiği organ, enfeksiyon bölgesindeki efektif konsantrasyon, yarılanma ömrü, doz veya konsantrasyon bağımlı ilaç olması, maksimal ve tahmini serum veya enfeksiyon bölgesi konsantrasyonları) özellikle tedavide sorun oluşturan enfeksiyonlarda çok önemli olabilir (2-3). Bu özellikler aşağıda kısa başlıklar şeklinde incelenmiştir.

İlaç tadı ve doz aralığı: Özellikle küçük çocuklara verilecek ilaçların; kompliansı (ilaç uygun alımı) arttırmak için, uygun empirik tedaviye uygunluğun yanı sıra tadı güzel (özellikle süspansiyon formlarında önemlidir) ve mümkünse doz aralığı uzun ilaçlar olması tercih edilir (4,5). Okula gidecek çocuklara tek veya iki dozda verilecek ilaçlar avantaj sağlar. Yapılan çalışmalarda firmalara göre değişebilmekle birlikte genellikle amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX), bazı 1. kuşak sefalosporinler (sefaklor gibi), bazı 3.kuşak sefalosporinler (sefiksim gibi) ve eritromisinin genellikle iyi tadlı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (5-7).

Antibiyotikler ve yemek: Bazı antibiyotiklerin aç karna bazılarının tok karna etkinliği ve biyoyararlanımı daha iyidir. Bazılarının ise etkinliklerinin yemekle değişimi olmaz ama yan etkiler etkilenebildiği için kompliansı arttırmak için yemekle veya aç karna alınması tavsiye edilir. Antibiyotik ve öğün ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir:

Diğer ilaçlarla geçim: Birçok ilaç arasında birbirlerinin etkilerini veya yan etkilerini artırma azaltma yönünde etkileşim olabilir. Burada sadece çocuklarda birlikte sık kullanıma ihtimali olan ilaçlar arasındaki etkileşimden bahsedilecektir (1,8).

Eritromisin; teofilin, terfenadin, astemizol, karbamazepin serum düzeylerini artırır ve toksisite riski

doğurur, fenitoinin ise etkisini azaltır. Klaritromisin; teofilin, karbamazepin gibi bazı ilaçların karaciğerdeki metabolizmasını etkileyerek serum düzeylerini arttırır. TMP/SMX; antikoagulanların etkisini arttırır. Aminoglikozidler; furosemid, amfoterisin B, vankomisin nefrotoksik etkilerini arttırır, nöromuskuler blokaj yapan ajanların blokan etkilerini arttırır. Aminoglikozidler penisilin ve sefalosporinlerle aynı enjektörde veya aynı serum setinde verilmemelidir, aksi takdirde aminoglikozid inaktive olur, parenteral tedavide iki grup tedavi arasında tercihan bir saat kadar ara olmalıdır. Azitromisin; alüminyum ve magnezyum içeren antiasitler azitromisin serum pik düzeylerini %25'e varan oranlarda azaltır. INH; antiasitler INH emilimini azaltır, INH; karbamazepin, fenitoin, valproik asit serum düzeylerini arttırarak toksisiteye yol açabilir, rifampisin hepatotoksik etkisini arttırır. Rifampisin; antikoagulanların etkisini azaltır, barbiturat, kloramfenikol, kortikosteroid, fenitoin ve teofilinin etkilerini azaltır.

Antibiyotik ve plasentadan geçiş: Aminoglikozidler, ampisilin ve diğer penisilinler, metisilin, nitrofurantoin, tetrasiklin, sulfonamidler nispeten fazla geçer. Bunlar arasında tetrasiklin kloramfenikol ve sulfonamidler fetus ve yenidoğan için risk oluşturabilir. Sefalosporinler ve eritromisin gebelikte genellikle güvenle kullanılabilir. Klindamisin, dikloksasilin, nafsilin, oksasilin genellikle fetus ve yenidoğan bebek

için risk oluşturmazlar. Gebe tüberkülozunda, eğer tedavi gerekiyorsa etambutol, rifampisin, piridoksinle birlikte INH verilebilir, çok gerekiyorsa pirazinamid eklenebilir, streptomisin rutinde verilmemelidir (8-12).

Antibiyotik ve süte geçiş (laktasyonda antibiyotik): Emziren, gönüllü anne ve göğüs enfeksiyonu dışındaki enfeksiyonlarda yapılan çalışmalarla çoğu antibiyotiklerin süte önemsiz oranda geçtiği gösterilmiştir (8-10) (Tablo 2). Ancak bazı antibiyotikler (metronidazol, kloramfenikol, tektrasiklin, linkomisin) anne sütünde anne serum konsantrasyonuna yakın düzeydedir ve yenidoğan bebek için risk oluşturabilir (13). Keza kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin) süte çok iyi geçer ve yenidoğan bebek için risk oluşturabilir (14). Süte çok az oranda bile geçen bir antibiyotik bebeğe uygun zemin varsa allerjik olabileceğini akılda tutmak gerekir (9). Yapılmış değişik çalışmalarda çocuklarda kullanılan bazı antibiyotiklerin anne sütüne geçişi Tablo 2'de gösterilmiştir (13,14).

Proteine bağlanma: Proteine bağlanma antibiyotiklerin doku penetrasyonunda önemli özelliklerdendir. Yenidoğanda bu durum sıklıkla klinik önem gösterir. Yenidoğanda bilirübinin albumine bağlanma afinitesi erişkinden daha düşüktür, giderek artarak ancak 5. ayda erişkin düzeye gelir (1). Bu nedenle bu yaş grubunda sarılığın riskini arttırmamak

Tablo 1: Antibiyotik – öğün ilişkisi (5).

Antibiyotik	Tok karna verilen (yemekle)	Aç karna verilen	Etki yok
Sefuroksim	X		
Sefpodoksim	X		
Sefaleksim		X	
Sefaklor		X	
Loracerbef		X	
Tetrasiklin		X	
Amoksisilin, Amoks/klavulonat			X
Eritromisin			X
Trimetoprim/sulfametoksazol			X
Sefadroksil			X
Sefprozil			X
Azitromisin			X
Klaritromisin			X

Not: Bu tabloda yer almayan bazı antibiyotiklerden gerek biyoyararlanımdaki minör avantajlar, gerekse daha iyi tolere edilmesi nedeniyle bazı genel yaklaşımlar şu şekilde özetlenebilir (1,8). Tok karna tavsiye edilenler; Metronidazol, nalidiksik asit, nitrofurantoin, diğer sulfonamidler, doksisisiklin, eritromisin (estolat ve etil süksinat tuzları). Aç karna tavsiye edilenler; Çoğu penisilinler ve sefalosporinler, klindamisin, rifampisin, eritromisin (baz ve stearat tuzları).

için özellikle ikteri olan bebeklere, proteine yüksek oranda bağlanan (albumine bağlı bilirübinle yer değiştirerek sarılığı arttırdığı için) seftriakson genellikle verilmez.

Klinik olarak proteine bağlanma/yer değiştirme reaksiyonları; eğer söz konusu ilaç; proteine yüksek oranda bağlanıyorsa (%80-92 ve fazla), ilacın vücutta klirensi düşükse, ilacın dağılım hacmi düşükse (<0.15 L/kg) klinik önem arz eder (1). Sadece proteine bağlı olmayan serbest ilaç kapiller duvarı geçebilir ve interstisyel sıvı ve dokulara ulaşır (15-17). Ayrıca sadece ilacın bağlanmamış bölümü kendi farmakokinetik özelliklerini gösterir. Antimikrobiyal ilaçlar için sadece serbest ilaç fraksiyonunun mikroorganizmalar için efektif olduğu gösterilmiştir (17-19). Bir ilacın interstisyel sıvıya penetrasyonu genellikle serum protein bağlama kapasitesiyle ters orantılıdır. Ama ekstrasvasküler sıvı protein içeriği özellikle inflamasyon varlığında çok değişebilir (2). Ekstrasvasküler proteinler damardan serbest ilacı "çalarak" bağlarlar ve bazan total ekstrasvasküler ilaç konsantrasyonu serum serbest ilaç konsantrasyonundan fazla olabilir (20). Ama bu durumda da antibakteriyel etkinliği belirleyen ilaç konsantrasyonu; serbest ilaç konsantrasyonudur (21). Bu nedenle, ne total kan, ne de total doku konsantrasyonları klinik etkinliğin iyi prediktörleri değildir. Antimikrobiyal ilacın serum konsantrasyonları ve MIC

düzeyleri genelde spesifik durumlar dışında doku enfeksiyonları için de (hem B laktam ilaçlar, hem kinolon ve makrolidler için) iyi göstergelerdir. İnterstisyel dokudaki serbest ilaç düzeyleri serumdaki serbest ilaç düzeyleriyle iyi bir korelasyon gösterdiği için serum konsantrasyon ölçümleri interstisyel sıvı düzeylerinin ölçümü için genellikle iyi bir prediktördür (2).

Antibiyotiklerin enfeksiyon bölgesindeki aktivite özellikleri: İlacın enfeksiyon tedavisinde etkin olması için sadece invitro duyarlı olması değil, aynı zamanda enfeksiyon bölgesinde aktif ve etkin konsantrasyonda olması gerekir.

Tedavi başarısı; 1) İlacın invivo antimikrobiyal profili (invitro duyarlı görülmesine rağmen bazı ilaçlar bazı ajanlar için invivo etkin değildir ve verilmemelidir); duyarlılık, MIC düzeyleri gibi, 2) İlacın farmakokinetik özellikleri; serum pik düzeyi, eşik düzeyi, serum konsantrasyon ve zamana göre eğri altındaki bölge, yarılanma ömrü, proteine bağlanma, yan etkiler gibi ve 3) Enfeksiyon bölgesi özellikleri; menenjitte kan-beyin bariyerini geçebilme, apse duvarından penetre olabilme ve düşük pH'da aktif olabilme, dokunun kan akımı ve veya lipid içeriği, üriner enfeksiyon için idrar pH'sı gibi enfeksiyon bölgesinde optimal etkinlik özellikleriyle yakından ilgilidir. Örneğin menenjitte üreyen ajana etkin antibiyotik eğer kan beyin bariyerini geçemiyorsa (klindamisin, 1.kuşak sefalosporin, yenidoğan dönemi dışında aminoglikozidler gibi) veya az oranda geçip optimal etki sağlamıyorsa (sefuroksim gibi) verilmez. Salmonella üremesinde antibiyogram duyarlı çıksa bile aminoglikozid verilmez, ampicilin/amoksisilin birlikte duyarlı ise amoksisilin tercih edilir. Shigella üremesinde ise her ikisine bile duyarlı çıksa amoksisilin yerine ampicilin verilir. Metisilin veya oksasilin dirençli S.aureus enfeksiyonunda antibiyogramda duyarlı çıksa bile 1.kuşak sefalosporin, klindamisin veya makrolidlere invivo rezistans vardır ve verilmez. Düşük pH ve veya anaerobik ortamdaki enfeksiyonlarda (apse gibi) aminoglikozidlerin invivo etkisi çok düşer. Antibiyogramda duyarlı çıksa bile tek başına verilmemesi gerekir, ancak hücre duvarına etkili bir antibiyotik (penisilin, sefalosporin gibi) ile kombine bir şekilde verilebilir, böylece sinerjik etkiden yararlanılır. Aksine klindamisin ve metronidazol apseye iyi penetre olurlar ve tercih edilerek verilirler. İdrara yüksek oranda ve aktif olarak geçen bir ilaç antibiyogramda orta derecede duyarlı çıksa bile oral alım, ucuzluk, tadın iyiliği gibi ayaktan tedavide kullanım kolaylığı varsa bir başka ilaca tercih edilebilir.

Bazı ilaçlar için (aminoglikozidler, kinolonlar,

Tablo 2: Çocuklarda sık kullanılan bazı antibiyotiklerin anne sütüne geçişi

Antibiyotik	Anne sütüne geçiş (% serum düzeyi)
Sefazolin, iv, sefalekssin, po	1-3
Sefadroksil, po	8
Sefprozil, po	23
Sefotaksim/seftriakson/seftazidim, iv	1-3
Sefalotin, iv, sefradin oral	14
Amoksisilin/ampicilin	3-6
Kloksasilin, dikloksasilin	4
Penisilin G, penisilin V	6-10
Eritromisin	28
Oksasilin	15-50
Klindamisin	29-38
Kloramfenikol, tiamfenikol	59-61
Tetrasiklin, doksisisiklin	32-62
Siprofloksasin/Ofloksasin/Pefloksasin	75-184
Linkomisin	93

metronidazol gibi) bakterisidal etkileri konsantrasyon bağımlıdır (Tablo 3). Bu ilaçlar için antibakteriyel etkinliği belirleyen en önemli olay pik düzeydir. Pik düzey ne kadar yüksekse öldürme o kadar hızlı gerçekleşir. Ancak burada toksisiteden kaçınmak gerekir. Bazı ilaçların (penisilinler, sefalosporinlerin gram negatif bakterilere etkisi gibi) bakterisidal etkisi ise daha zaman bağımlıdır. Bu ilaçlarda ilgili mikroorganizma için serum konsantrasyonunun MIC düzeylerinin üzerinde olmak kaydıyla zamana karşı idamesi (area under curve; AUG; eğri altındaki alanın büyüklüğü) optimal öldürme sağlar. Yani daha yüksek veya pik düzeyler bakterinin daha hızlı öldürülmesinde rol oynamaz (2,3). Bunların bilinmesi ve mikroorganizma için verilecek ilacın dozu, verilme aralığı (doz aralığı), tahmini MIC düzeyleri-serum ve enfeksiyon bölgesi konsantrasyonları tedavi başarısını doğrudan etkiler. Böylece gereksiz yere yüksek doz ilaç verilmesiyle tedavi maliyetlerinin artmasının veya ilaç yan etkileri nedeniyle tedavinin bırakılmasının önüne geçilebilir. Veya sık yapılan bir yanlış olarak doz aralığının uzatılması (günde 4 kez örneğin im verilerek bir ilacı günde 2 kez vermek) tedavi başarısızlığını artırır. Klinik açıdan örnek verilecek olursa; Grup A streptokok (GAS) tonsilofarenjitinde GAS'ın penisilin için MIC düzeyleri düşüktür, bu nedenle dozun yüksek tutulması ek yarar sağlamaz. Hatta yeterli MIC düzeylerini idame ettirecek dozda olmak üzere günde 2 dozda tedavi verilerek kür sağlanabilir. Ama örneğin penisiline orta hatta yüksek derecede duyarlı pnömokok en-

feksiyonlarında (Akut otitis medya; AOM gibi) rutin amoksisilin dozlarında olan tedavi başarısızlığı dozu arttırarak (serum MIC düzeyleri > 2-4 ug/ml olacak şekilde) aşılabılır (22,23).

Intraselüler etkili antibiyotikler: Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin), klindamisin, rifampisin, INH, tetrasiklinler, kinolon grubu ilaçlar hücre içine etkin düzeylerde geçebilirler. Intraselüler enfeksiyon yapan brusella, salmonella, tüberküloz, legionella, riketsia gibi enfeksiyonlarda intraselüler etkili antibiyotik verilmesi kür şansını artırır. Penisilin ve sefalosporinler genellikle intraselüler mikroorganizmalara yeterince etkili değildir (2,13,24-26).

Ortamın pH'sı: Ortamın pH'sı bazı antibiyotiklerin aktivitesini etkileyebilir. Bazı antibiyotikler için bu durum klinik olarak anlamlı değildir. Örneğin penisilin G asidik ortamda biraz daha aktiftir ama deneysel çalışmalar dışında bu durum klinik önem arz etmez. Ancak özellikle aminoglikosid antibiyotiklerde önemli değişikliklere yol açabilir ve klinik önem arz eder. Streptomisin alkalın pH ya kıyasla (pH 8.5) asidik pH'da (pH 5.5) yaklaşık 500 kat daha az etkindir. Aminoglikozidlerin yaklaşık 7.5 kadar olan optimal vücut pH'sında MIC düzeyi 1 ise, pH 5.5'ta yaklaşık 16-64 kat daha az etkin, pH 8.5'ta ise 1-8 kat daha etkin oldukları gösterilmiştir (27). Çocuklukta sık kullanılan antibiyotiklerden penisilin ve sefalosporinlerin optimum pH'sı 6.8, trimetoprim ve sulfonamidlerin 7.3, eritromisin, klindamisin, aminoglikozid ve vankomisinin 7.8 civarındadır. Eritromisinin alkali pH'da etkisi gram negatif bakterileri (E.coli gibi) kapsayabilir. H.pilori için ampisilin, eritromisin, klindamisin, azitromisin, klaritromisinle alkaliye kayan pH'da antimikrobiale aktivite arttığı, MIC 90 değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (26-28). Çocuklukta sık kullanılan bazı antibiyotiklerin idrardaki antimikrobiale özelliklerinin pH ile ilişkisi Tablo 4 te gösterilmiştir (27). Bu durumun özellikle dirençlilik sınırında olan mikroorganizmalarda ve kombine tedavilerin seçiminde rolü vardır.

Menenjitte antibiyotik seçimi: Deneysel menenjit çalışmalarında beyin omurilik sıvısındaki (BOS) bakterinin optimal eradikasyonu için B laktam veya aminoglikozid BOS konsantrasyonunun MBC'nin 10 katının üzerinde olması gerektiği gösterilmiştir (27,29). Bu nedenle bakteriyeye etkin olsa bile bir ilacın BOS penetrasyonu kötüyse menenjit tedavisinde verilmesi gerekir.

BOS penetrasyonunu arttıran faktörler arasında; düşük moleküler ağırlık, proteine düşük oranda bağlanma, düşük fizyolojik pH'da düşük iyonizasyon değeri (iyonize olmamış molekül daha lipid solubldur),

Tablo 3: Bazı antibiyotiklerin aktivite tipleri.

Bakteriostatik:
Kloramfenikol
Makrolidler
Sulfonamidler
Tetrasiklinler
Bakterisid:
Konsantrasyon bağımlı;
Aminoglikozid
Florokinolon
Metronidazol
Zaman bağımlı;
Penisilinler
Sefalosporinler
Diğer B laktamlar
Vankomisin

lipitte çözünürlüğün fazla olması (özellikle rifampisin, kloramfenikol, sulfonamidlerde lipid çözünürlük fazladır) ve BOS'tan antibiyotikleri atan aktif mekanizmalara bağlıdır (29,30).

Kan beyin bariyerini normalde sadece lipid solubl ve kolaylaştırılmış difüzyonla geçebilen antibiyotikler rahat geçer. Hayvan deneylerinde menenjitte B laktam antibiyotiklerin BOS'a geçiş oranları genellikle %5-15 kadar bulunmuştur. Bu oranlar; penisilin G, nafsilin sefoperazon için <%6, ampisilin sefotaksim için %6-15, azlosilin, seftazidim, kloramfenikol, siprofloksasin için >%15 kadardır (29,31). Bu oranlar menenjitte kullanılan dozlarda beklenen patojenler için optimal düzeyleri sağlamaya yeter. Literatürde B laktamların BOS penetrasyon oranları farklı yöntemle bakılmış olduklarından çok değişken bildirilebilir (%<1-%≥70), bu nedenle sadece birkaç çalışmaya bakarak karar vermemek gerekir (30-31).

BOS'a geçen antibiyotik oranını serbest ilaç konsantrasyonu belirlediğinden proteine yüksek oranda (≥%90) bağlanma BOS'a geçişi azaltır. Steroid alan hastalarda antibiyotik BOS geçişinin daha az olacağı akılda tutulmalıdır. Pürülan menenjitte BOS pH'sının düşük oluşu (genellikle ≤7.1) aminoglikozidlerin yenidoğan dönemi dışında menenjitte bakterisidal etkilerini azaltır. Aminoglikozidler bazı menenjitlerde kombinasyon tedavisiyle sinerjistik etki amacıyla (L.monositogenes'e karşı penisilin/ampisilin+aminoglikozid, P.aureginosa'ya karşı azlosilin+aminoglikozid şeklinde gibi) verilebilir (29). Menenjit tedavisinde tüm doz aralığı süresince B laktam antibiyotik BOS konsantrasyonu post antibiyotik efekt dikkate alınmadan MBC üzerinde olmalıdır. Antifungal ilaçlardan amfoterisin B BOS'a geçmez (lipid solubl olmasına rağmen %90 üzeri proteine bağlanma, büyük molekül olması nedeniyle), ama flukanazol iyi geçer (BOS/serum oranı yaklaşık %70-90) (29).

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliğinde Antibiyotik Kullanım Genel Prensipleri:

Hepatik fonksiyon bozukluğu varsa kloramfenikol, klindamisin, doksisisiklin, eritromisin için doz ayarı gerekir (8,10). Bazı ilaçların birlikte kullanımında (INH ile rifampisin gibi) eğer hastada hepatic fonksiyonlarda bozukluk varsa daha dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliğinde ayarlama: O antibiyotik için doz ve doz aralığına; referans kitap veya tablolarda listelere bakılarak ve kreatinin klirensi gözönüne alınarak karar verilmelidir. Renal itrahlılı ilaçlarda genel olarak doz azaltılması; ya ilacın doz aralığını uzatarak veya doz miktarını azaltarak yapılabilir. Elde böyle bir çizelge yoksa ve ilacın kullanılması hayati önem arz ediyorsa ilacın genel farmakodinamik özellikleri veya genel yaklaşımlardan yararlanarak uygulama yapılır (11,32). Seftriakson, nafsilin, dikloksasilin, doksisisiklin, kloramfenikol, klindamisin, rifampisin, amfoterisin B, griseofulvin, itraconazol, ketokonazol, mikonazol, mebendazol, praziquantel, primetamin renal yetmezlikte genellikle doz ayarı gerekmeyen ve güvenle verilebilecek antimikrobiallerdir. Metronidazol, sefaklor, eritromisin, klaritromisin, mefloquin, INH, ribavirin, vidarabin, zidovudin genellikle minor ayarlama (GFR>10 ml/dk; ayar gerekmez, <10 ml/dk; doz genellikle %50-75'e iner) gerekir. Tetrasiklin, nitrofurantoin, nalidiksik asit, methenemin mandelat, GFR <50 ml/dk'da kaçınılması gereken ilaçlardır. Çocuklarda sık kullanılan ilaçlardan olan aminoglikozidler, (hem doz miktarı düşülür, hem doz aralığı uzar) teikoplanin, vankomisin (genellikle doz aralığı uzar) GFR; <50 ml/dk ise major ayarlama, TMP/SMX, penisilin ve sefalosporinler, flukanazol (genellikle doz aralığı uzar) genellikle GFR; <50 ml/dk ise minör ayarlama gerektiren ilaçlardır.

Tablo 4: Üriner enfeksiyonlarda idrar pH ve antimikrobiyal etki ilişkisi

Asit pH da ↑ aktivite	Alkali pH da ↑ aktivite	Değişken etki veya önemsiz etki
Ampisilin/amoksisilin	Mezlosilin, azlosilin	Penisilinler (genellikle)
Karbenisilin, piperasilin	Aminogluikozidler	Sefalosporinler (genellikle)
Kloksasilin	Nalidiksik asit	Sulfonamidler
Nitrofurantoin	Eritromisin	Aztreonam
Methenamin mandelat	Kinololonlar	
Tetrasiklin, doksisisiklin		
Fizyolojik şartlarda üriner pH 4.8-7.5 arasında değişir.		

Kaynaklar

- Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. The Textbook of Pediatrics. 15 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.
- Scaglione F. Predicting the clinical efficacy of antibiotics: toward definitive criteria. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:556-9.
- Schentog JJ. Clinical significance of antibiotics tissue penetration. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16(suppl 1): 25-31.
- Drusano GL. Role of pharmacokinetics in outcome of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:289-97.
- Pichichero ME. Empiric antibiotic selection criteria for respiratory infections in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:560-4.
- Dagan R, Schwartzman P, Liss Z. Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:689-90.
- Hacimustafaoglu M, Çelebi S, Sağlam H, Ercan İ, Çakar N, Yıldız Z. Çocuklarda ayaktan enfeksiyon tedavisinde antibiyotiklerin tolere edilmesi ve klinik yanıtların değerlendirilmesi. XXXV.Ulusal Pediatri Kongresi Özet Kitabı, 19-23 Mayıs, 1999, Ankara.
- O. Kayaalp. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 7.Baskı, Güneş Kitabevi, 1994, Ankara.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 4th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
- Moellering RC. Principles of Anti İnfektive Therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, New York: Churchill Livingstone, 1995: 205-6.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Guide to antimicrobial therapy. 28 th edition. Vienna: Sanford Guide; 1998.
- American Academy of Pediatrics. Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the committee on Infectious Diseases. 24 th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: 410-9, 593-603.
- Gerding DN, Hughes CE, Bamberger DM, Foxworth J, Larson TA. Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood concentrations in humans. In: Lorian V, (ed.). Antibiotics in Laboratory Medicine. 4th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 835-99.
- Giamarelly H, Kolokythas E, Petrikos G, Garis J, Aravantinos D, Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989; 87: (Suppl 5A): 495-515.
- Bergan T, Engeset A, Olzewski W, et al. Extravascular penetration of highly protein bound flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30:729-32.
- Gerding DN, Peterson LR. Serum protein binding and extravascular distribution of antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 15:136-8.
- Wise R, Gillert AP, Cadge B, Durhan SR, Bater S. The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six beta lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1980; 142: 77-82.
- Rolinson GN, The significance of protein binding of antibiotics in bacterial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6:311-7.
- Scaglione F, Raichi M Frascini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methixymino cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Suppl A): 1-10.
- Wise R. The clinical relevance of protein binding and tissue concentrations in antimicrobial therapy. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:470-82.
- Ryan DM, Cars O, Hoffstedt B. The use of antibiotic serum levels to predict concentrations in tissues. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 381-8.
- Rosenfeld RM. An evidence based approach to treating otitis media. *Pediatr Clin North Am* 43; 1996: 1165-81.
- Jacobs MR. Penicillin resistant S. Pneumoniae in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:947-52.
- Yuk JH, Nightingale GH, Quintitiani R. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17:223-35.
- Frascini F, Scaglione F, Pintucci G et al. The diffusion of clarithromycin and roxithomycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: (suppl A):61-5.
- Martin JR, Johnson P, Miller MF. Reuptake, accumulation and egress of erythromycin by tissue culture cells of human origin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 314-9.
- Amsterdam D. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. In: Lorian V (ed.). Antibiotics in Laboratory Medicine. 4 th edition. Baltimore: Williams and Wilkins. 1996
- Grayson MC, Elioponlos GM, Ferrano MJ, Moellering RC. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:888-9.
- Sable CA, Scheld NM. Theoretical and practical considerations of antibiotic therapy for bacterial meningitis. *J Antibiotic Chemother* 1992; 45:96-117.
- Ream TR Jr, Allen JC. Blood, brain and cerebrospinal fluid concentrations of several antibiotics in rabbits with intact and inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12: 710-6.
- Johnson CC. Invitro testing: Correlation of bacterial susceptibility, body fluid levels and effectiveness of antimicrobial therapy. In: Lorian V (ed.). Antibiotics in Laboratory Medicine. 4 th edition. Baltimore: Williams and Wilkins. 1996: 813-34.
- Schuler C, Golper TA, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. In: Brenner BM, (ed.). The Kidney. 5 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:658-89.