



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DAPTOMİSİN KULLANAN HASTALARIN DOSYALARININ İNCELENEREK  
BERABERİNDE KULLANDIĞI İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİNİN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

MURAT ÇALIŞKAN

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Çağlar MACİT  
İstanbul, 2017



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DAPTOMİSİN KULLANAN HASTALARIN DOSYALARININ  
İNCELENEREK BERABERİNDE KULLANDIĞI İLAÇLARLA  
ETKİLEŞİMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

MURAT ÇALIŞKAN

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Çağlar MACİT

İstanbul, 2017

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )  
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık  
Tez Sahibi : Murat ÇALIŞKAN  
Tez Başlığı : Daptomisin Kullanan Hastaların  
Dosyalarının İncelenerek Beraberinde Kullandığı İlaçlarla  
Etkileşiminin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 17.08.2017

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

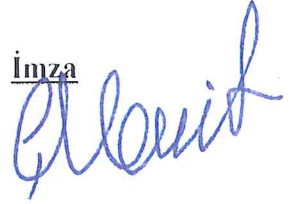
### Danışman

Yrd.Doç.Dr. Çağlar MACİT

### Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

### İmza



### Sınav Jüri Üyeleri

Doç.Dr.Barkın BERK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yrd.Doç.Dr.Muhammed HAMİTOĞLU

Yeditepe Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 06./09./2017 tarih ve 2017/25 - 14 sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nesrin EMEKLI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Murat Çalışkan



## TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimin boyunca derslerimde yardımcı olan, değerli bilimsel tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin başta dekanı Prof. Dr. Gülden Omurtag ve klinik eczacılık a.b.d. başkanı Doç. Dr. Barkın Berk olmak üzere tüm akademik personele ve emeği geçen tüm idari personele,

Tezimin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında destek olduğu ve bana ayırdığı değerli zaman için Yard. Doç. Dr. Çağlar Macit'e,

Son olarak tezimin bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan eşim Ecz. Zeren Çalışkan'a ve benim bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili aileme içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Murat Çalışkan

# İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAY FORMU</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1. Antibiyotikler</b> .....	<b>7</b>
4.1.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller .....	8
4.1.1.1. Beta laktamlar .....	8
4.1.1.1.1. Penisilinler .....	9
4.1.1.1.2. Sefalosporinler .....	10
4.1.1.1.3. Monobaktamlar .....	12
4.1.1.1.4. Karbapenemler .....	12
4.1.1.1.5. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları .....	12
4.1.1.2. Glikopeptitler .....	13
4.1.1.3. Diğerleri (Fosfomisin).....	13
4.1.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller.....	14
4.1.2.1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar .....	15
4.1.2.1.1. Makrolidler ve ketolidler .....	15
4.1.2.1.2. Linkozamidler .....	16
4.1.2.1.3. Streptograminler.....	16
4.1.2.1.4. Kloramfenikol .....	17
4.1.2.1.5. Oksazolidinonlar .....	17
4.1.2.2. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar .....	18
4.1.2.2.1. Aminoglikozidler .....	18
4.1.2.2.2. Tetrasiklinler .....	19

4.1.2.3. Nitrofurantoin.....	20
4.1.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller.....	21
4.1.3.1. Kinolonlar .....	21
4.1.3.2. Rifampisin.....	22
4.1.4. Antimetabolitler .....	22
4.1.4.1. Sülfonamidler.....	22
4.1.4.2. İzoniazid (INH).....	23
4.1.4.3. Trimetoprim-Sülfametoksazol .....	24
4.1.5. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller .....	24
4.1.5.1. Polimiksinler .....	24
4.1.5.2. Daptomisin.....	25
<b>4.2. Antibiyotik Kullanımı .....</b>	<b>25</b>
4.2.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi.....	25
4.2.2. Türkiye’de Antibiyotik Kullanımı .....	26
4.2.3. Akılcı Antibiyotik Kullanımı.....	28
4.2.3.1. Antibiyotik tedavisi gerekiyor mu?.....	29
4.2.3.2. Antibiyotik Seçimi .....	30
4.2.3.3. Antibiyotiklerin Duyarlılık Testleri .....	31
4.2.3.4. Uygulama Yolu .....	32
4.2.3.5.İdeal Antibiyotiğin Özellikleri .....	32
4.2.3.6.Antimikrobiğin Başarılı Olmaması.....	33
4.2.4.Özel Hasta Grupları .....	33
4.2.4.1.Gebelerde Antibiyotik Kullanımı.....	33
4.2.4.2.Yaşlılarda Antibiyotik Kullanımı.....	34
4.2.4.3.Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı.....	35
4.2.5.Antibiyotiklerin İn-Vitro Parametreleri .....	35
4.2.5.1.Farmakokinetik (PK).....	36
4.2.5.2.Farmakodinamik (PD).....	36
4.2.5.3.Post Antibiyotik Etki (PAE) .....	36
4.2.5.4.Mutant Önleme Konsantrasyonu (MÖK).....	37
4.2.6.Rezistans (Direnç) Oluşumu .....	37
4.2.6.1. Direnç Oluşum Mekanizmaları.....	38
<b>4.3. Daptomisin .....</b>	<b>39</b>

4.3.1.Daptomisinin yapısı .....	40
4.3.2. Daptomisin Etki Mekanizması.....	40
4.3.3. Daptomisinin Farmakokinetik Özellikleri .....	41
4.3.4. Daptomisinin Klinik Kullanımı .....	41
4.3.5. Daptomisinin Yan Etkileri .....	45
4.3.6. Daptomisinin İlaç Etkileşimleri .....	47
4.3.7. Daptomisinin Kombine Kullanımı ve Sinerjistik Etki.....	49
4.3.8. Daptomisine Direnç Gelişimi .....	50
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>52</b>
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>54</b>
<b>7.TARTIŞMA .....</b>	<b>62</b>
<b>8.SONUÇ .....</b>	<b>69</b>
<b>9.KAYNAKLAR.....</b>	<b>71</b>
<b>10. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>81</b>
<b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>84</b>



## **KISALTMALAR**

AIDS- Acquired immune deficiency syndrome

APA- Amino-penisiloik asit

aPTT- Protrombin zamanı

BOS- Beyin omurilik sıvısı

BUN-Kan üre azotu

CCB- Kalsiyum kanal blokörü

CPK-Serum kreatin fosfokinaz

CYP- Sitokrom

DNA- Deoksiribonükleik asit

DSÖ-Dünya sağlık örgütü

EKG- Elektrokardiyogram

FD- farmakodinamik

FDA- Food and drug administration

FK- farmakokinetik

g- Gram

HCl- Hidroklorik asit

HIV- Human immunodeficiency virus

HMG-CoA- hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri

INR- Internasyonel normalized ratio

IV- Intravenöz

KDYE-Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu

Kg- kilogram

KOAH - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Mg- Miligram  
MİK- Minimum inhibitör konsantrasyonu  
MLS- Makrolid-Linkozamid-Streptogramin  
MLSB-Makrolid, Linkozamid, Streptogramin B direnci  
MÖK- Mutant Önleme Konsantrasyonu  
mRNA- Mesajcı ribonükleik asit  
MRSA- Metisiline dirençli Staphylococcus Aureus  
NF-Nitrofurantoin  
NSAİİ- Non steroidal antiinflamatuvar ilaç  
PAE- Post Antibiyotik Etki  
PBP- Penisilin bağlayan protein  
PPI- Proton pompa inhibitörü  
PT- Protrombin zamanı  
RNA- Ribonükleik asit  
rRNA- Ribozomal ribonükleik asit  
SPSS- Statistical program for social sciences  
SSRI- Selektif serotonin geri alım inhibitörü  
tRNA- Taşıyıcı ribonükleik asit  
UDP-NAG-Üridin difosfat  
ÜSE-Üriner sistem enfeksiyonu  
VRE- Vankomisin dirençli enterekok

## SİMGELER

$\alpha$ - alfa

$\beta$ - beta

% - yüzde

$>$ - büyüktür

$\leq$ - küçük eşit



## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 4.3.4. Daptomisin ana endikasyonları için yaşa göre tedavi dozları .....	45
Tablo 4.3.6. Daptomisin etkileşim gösterdiği ilaçlar ve mekanizmaları .....	49
Tablo 5.1. İlaç etkileşimlerinin ciddiyetine göre sınıflandırılması .....	53
Şekil 4.3.1. Daptomisin kimyasal yapısı.....	40
Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet dağılımı .....	54
Şekil 6.2. Yaş aralıklarına göre hasta sayısı dağılımı .....	55
Şekil 6.3. Kadın ve erkek hastalarda görülen etkileşim türü ve sayısı.....	55
Şekil 6.4. Yaş aralıklarına göre karşılaşılan etkileşim türü ve sayısı.....	57
Şekil 6.5. Daptomisin tedavisi alan hastaların servislere göre dağılımı .....	58
Şekil 6.6. Servislerde görülen toplam etkileşim sayısı dağılımı .....	59
Şekil 6.7. Etkileşim sayısı ve çeşitinin servislere göre dağılımı .....	60

## 1. ÖZET

### **DAPTOMİSİN KULLANAN HASTALARIN DOSYALARININ İNCELENEREK BERABERİNDE KULLANDIĞI İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Siklik lipopeptid sınıfı antibiyotiklerin tek üyesi olan daptomisin son yıllarda keşfedilen, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve bakteriyel endokardit gibi enfeksiyonlarda oldukça etkili olan yeni bir ajandır. Daptomisin metsiline dirençli *Staphylococcus Aureus* üzerinde vankomisin ve linezoliden daha etkili olması ve yan etki potansiyeli bakımından daha güvenli olması nedeniyle sıkça tercih edilen bir antibiyotiktir. Çalışmamızda amaç, hastalarda daptomisin ile eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar arasındaki istenmeyen reaksiyonların incelenmesidir. Bu amaçla 2013-2016 yılları arasında Haydapaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde daptomisin tedavisi alan 150 hasta dosyası, Micromedex, Medscape, Drugs.com, Rx Media Pharma kaynakları aracılığıyla incelenmiş ve SPSS programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Bu çalışmada NSAİİ grubu ilaçlar, statinler, fibratlar, varfarin ve tobramisin ile etkileşimler belirlenmiştir. Toplam 181 etkileşim gözlenmiş olup bu etkileşimlerin 139 tanesi orta dereceli, 42 tanesi ise minör düzeyde bulunmuştur. Daptomisin, beraber kullanılan diğer ilaçlar ile etkileşim açısından oldukça uyumludur. Bu etkileşimlerden kaynaklanan ve tedavinin sonlandırılmasına ya da ara verilmesine neden olacak düzeyde bir durumun oluşmadığı ancak tüm hastalarda gerekli kontrollerin düzenli olarak yapılmadığı gözlenmiştir. Bu etkileşimleri önlemek ya da sonuçlarını minimuma indirmek için son yıllarda sıklıkla dile getirilen akılcı ilaç kullanım kurallarına göre hareket edilmesi büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik, Daptomisin, İlaç etkileşimi

## **2. ABSTRACT**

### **THE EVALUATION OF INTERFERENCE OF DRUG INTERACTIONS BY RETROSPECTIVELY EXAMINING THE FILES OF THE PATIENTS WHO USE DAPTOMYCIN**

The only member of the cyclic lipopeptides, daptomycin, is an agent that has been discovered in the last years, which is very effective in skin and soft tissue infections and bacterial endocarditis. Daptomycin is the primary choice during methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections, because of increased effectiveness over vancomycin and linezolid and due to heightened safety attached to decreased side effect potential. The purpose of our study is to observe any unwanted interactions between daptomycin and other medications, when they are administered together to patients. For this very reason, we have studied the 150 patients files, which have been treated with daptomycin, between 2013-2016, at Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Haydarpaşa Paragon Hospital), using resources such as Micromedex, Medscape, Drugs.com, Rx Media Pharma and evaluated the gathered data via SPSS Software. In this study, interactions with NSAID Drugs, statins, fibrates, warfarin and tobramycin have been detected. In total, 181 interactions have been observed and 139 of these observations were mild and 42 of them were minor. Daptomycin, in terms of interactions with other medications, is very compatible. There had been no situation where the treatment had to be finalized or postponed, but all the checks and controls had not been done properly by clinicians. In order to prevent these interactions or limit their effects, we have to act accordingly to rational drug use which has been a hot topic in recent years.

**Key words:** Antibiotics, Daptomycin, Drug interactions

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çok uzun yıllardan beri tüm dünyayı etkileyen, eski çağlardan günümüze kadar uzanan ateşli ve bulaşıcı hastalıklar her dönemde bütün canlılar için büyük sağlık sorunu oluşturmuştur. Bu mikroorganizma kaynaklı hastalıklar nedeniyle ölüm veya yaşam kalitesinde düşme gibi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. İnfeksiyon hastalıklarının ilerlemesinin durdurulmasına ve yok edilmesine karşı ise çeşitli antibiyotiklerden yararlanılmaktadır. Bu antibiyotikler etki şekillerine göre mikroorganizma üremesini durduran bakteriyostatik ve mikroorganizmaları yok eden bakterisid etkililer olarak ayrılmaktadırlar.

Mikroorganizmalarla yüzyıllardır karşı karşıya olunmasına rağmen bilimsel antibiyotik döneminin başlangıcı Sir Alexander Fleming tarafından 1929'da başlatılmıştır. Sir Alexander Fleming keşfettiği penicillium küfü kullanarak stafilokok kültürü üzerinde üremeyi durdurduğunu ve bu etkinin penicillium mantarının oluşturduğu bir madde ile ortaya çıktığını gözlemlemiştir ve antibiyotik döneminin başlangıcını sağlamıştır. Sulfonamidlerin klinik kullanıma girmesiyle 1936 yılında antibiyotik çağı başlamıştır. Hızla gelişen süreç sonunda yeni antibiyotiklerin keşfi yavaşlamış ve tedavi seçenekleri kısıtlanmaya başlamıştır. Gram-pozitif patojen kaynaklı enfeksiyonların artışı ve antibiyotik dirençli olan bakteri suşlarındaki artış linezolid, tigesiklin, daptomisin gibi yeni kuşak antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır (1, 2). Daptomisin *Streptomyces roseosporus* adlı bakteri tarafından üretilen doğal bir fermentasyon ürünüdür. Daptomisin 1980'lerin başında Eli Lilly ve şirketi tarafından keşfedilmiştir (2, 3).

Daptomisin bugüne kadarki diğer antibiyotik gruplarının hiçbirine benzemeyen bir etki mekanizmasına sahiptir (4). Lipofilik bir kuyruk ve hidrofilik bir baş kısmından oluşan 13 aminoasit üyeli siklik bir lipopeptit yapıdaki Daptomisin birçok antibiyotiğe duyarlı ve dirençli suşlar da dahil gram pozitif organizmaların çoğuna karşı güçlü bakterisidal etki gösterir (1). Daptomisinin hidrofilik kuyruk kısmı kalsiyum iyonu ile bağlantılı şekilde gram pozitif bakterilerin hücre

membranına geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Bu durumu DNA, RNA ve protein sentezinin bloke olması takip eder ve sonuçta bakteri hücresi ölür (5, 6).

Daptomisin oldukça kısa sürede bakterisidal aktivite gösterip, konsantrasyonla orantılı antimikrobiyal etki gösterir. Daptomisin bir başka üstün özelliği de gelişme ve dinlenme safhalarındaki her iki bakteri türüne karşı etkinlik göstermesidir (7, 8). Daptomisin dekanoil yan zincirli eşsiz siklopeptid yapısı sayesinde hem metisiline dirençli *S.aureus* hem de metisiline duyarlı *S.aureus* türlerinin her ikisi üzerinde de bir saatten kısa sürede %99,9'dan fazlasını öldürmesiyle bakterisidal etki oldukça hızlıdır (1).

Plazma proteinlerine özellikle de albumine %92 oranında bağlanır. Ancak bakteri membranını ile geri dönüşümsüz şekilde bağ yaptığı için plazma proteinleriyle yaptığı bağ zayıftır. Bu özelliğinden ötürü bu oranda plazma proteinlerine bağlanma özelliği gösteren diğer antibiyotiklerden çok daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Ayrıca 8, 9 saat gibi diğer antibiyotiklere oranla nispeten uzun bir yarı ömre sahip olan daptomisin postantibiyotik etkiye de sahiptir. Bu etki yapılan çalışmalarda ortalama 5 saat olarak bildirilmiştir. Bunun yanında *S.aureus* ve *S.epidermidis* gibi bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm tabakaya yüksek düzeyde bağlanma özelliği tedavinin etkinliğini artıran başka bir özelliğidir (9, 10).

Daptomisin ana kullanım alanı gram pozitif patojenlerden kaynaklı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonudur. Daptomisin aerobik ve anaerobik gram pozitif suşlar üzerinde yüksek düzeyde aktivite gösterir (11, 12). Deri ve yumuşak dokuda oluşan enfeksiyonlar bazen komplike olmayan şekilde ortaya çıkarken bazen komplike yapıdadır ve yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle etkin bir yöntemle tedavi edilmelidir (13, 14). Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 2003 yılında, sağ kalp endokarditini de içeren *S.aureus* bakteriyemisinde ise 2006 yılında onay almıştır (15). Amerika'da deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde yakın zamanda onay almıştır. Amerika ve Avrupa için de durum benzerlik gösterir. Ana kullanım alanı, bu ülkerler için de gram pozitif suşların neden olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (16, 17).



Dünya genelindeki bütün antimikrobiyal kullanımları düşünüldüğünde, uygun olmayan antimikrobiyal tedavi oranı tahminen % 25-50 seviyelerindedir. Vankomisin bu dirençli patojenlerin yol açtığı hastalıklarda çok tercih edilmesi direnç gelişiminde rol oynamıştır (18, 19). Son yıllarda vankomisin yerine sıklıkla tercih edilen teikoplanin gibi aminoglikozidler dışında tigesiklin ve linezolid tedaviye girmiştir (20, 21). Fakat sık kullanılması sonrasında özellikle koagülaz negatif stafilokok suşlarında minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) artışı kullanımı kısıtlayıcı olmuştur. Linezolid son yıllarda MRSA (Metsilin Dirençli *Staphylococcus Aureus*) suşlarına karşı yaygın olarak tercih edilen oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir. Daptomisin ise lipopeptid grubunda yer alan ve MRSA karşısında son yıllarda oldukça etkin bir seçenektir. Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu bakteriyemi ve sağ kalp infektif endokardit hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada daptomisine çok düşük miktarda (% 0,4) gelişen direnç ve tedavi süresinin alternatiflerine kıyasla oldukça kısa olması (4-7 gün) sıklıkla tercih edilme sebeplerinin başında gelmektedir (22, 23).

Daptomisine spontan direnç gelişimi nadiren rapor edilmiştir. *S.aureus* ve enterokok türlerinde daptomisin direnç gelişimi oldukça azdır. Hücre membranına tutunma oranının azalması daptomisin dirençli *S.aureus* oluşumunun nedenidir (7,24). Doğal olarak ortaya çıkan direnç sıklığı *S.pneumoniae* için yüksek, *S.aureus* için düşüktür. Glikopeptitlerle aralarında çapraz direnç oluşabilmektedir, glikopeptitlerin MİK artışı daptomisinin MİK değerinin de yükselmesiyle sonuçlanmıştır. Bu gösteriyor ki direnç gelişimi çok karmaşık bir tehlikedir ve aşılması oldukça güçtür (25).

Daptomisinin farklı antimikrobiyal ajanlarla kombine halde kullanımına yönelik çalışmalar da mevcuttur. Özellikle en yaygın olarak enterokok suşlarına karşı kombine tedavi araştırmaları yoğunlaşmıştır (26). Enterokok kaynaklı enfeksiyonlarda aminoglikozit ve rifampisin, stafilokok kaynaklı durumlarda ise aminoglikozitlerle sinerjistik etki kazandığı tespit edilmiştir (27).

Daptomisinin diğerk ilaçlar birlikte kullanımında major etkileşimle yok denecek kadar az olması ve oldukça güvenli bir ilaç olduğu düşünülmesine karşın NSAİİ'ler ile kullanıldığında daptomisinin düşük düzeyde neden olduğu böbrek hasarının, kas toksisitesi ve zayıflığının daha da artmasına yol açabileceği için dikkatli kullanılması ve gerekli böbrek fonksiyon testlerinin uygulanması gerekmektedir (28). Ayrıca fibratlarla kullanımı esnasında kas toksisitesinde artış ilaçlardan birinin kesilmesine neden olabilmektedir, bu nedenle hastanın fibrat kullanımını sorgulanmalı ve gerekli kas testleri ile kontrol edilmelidir (29).

Daptomisin statinlerle birlikte kullanıldığında serum kreatin kinaz seviyesindeki artış kontrol edilmelidir, daptomisinin neden olduğu artışa statinler de katkı sağlayarak tedavinin durdurulmasına neden olabilecek seviyelere ulaşmasıyla sonuçlanabilmektedir. Daptomisin ile HMG-CoA Redüktaz inhibitörü olan statinlerin kullanımı miyopatiye neden olabilmesi nedeniyle kreatin kinaz seviyesi izlenmeli ve statinlerin kullanımına ara verilmesi değerlendirilmelidir (30, 29).

Varfarin kullanan hastalar ile yapılan çalışmada daptomisin PT zamanında suni bir yükselme yapmasına rağmen farmakokinetiğini değıştirmedeğı tespit edilmesine rağmen birkaç gün boyunca INR takibi yapılması gerekmektedir (29, 31). Tobramisin ve aztreonam ile böbrek tübüllerinden emilimi azaltan ve plazma düzeylerini yaklaşık %10 düşüren iki ilacın kontrollü kullanılmasını gerektirecek, tedavinin seyrini değıştirmeyen minör düzeyde etkileşim göstermektedir (29, 31).

Çalışmamızda amaç daptomisin ile tedavi gören kişilerde daptomisin ve beraberinde kullanılan diğerk ilaçlar arasında görülebilecek olası ilaç etkileşimlerini belirlemek ve bu etkileşimlerin cinsiyet, yaş ve servislerdeki dağılımını tespit etmektir. Hastanede yatarak tedavi alan hastalarda tedaviyi düzenleyen hekimlerin ve onaylayan eczacının ilaç etkileşimlerine verdiği önemin ve sistemsel eksikliklerin belirlenmesi ile bu konuda fayda sağlayabilecek ek önlemler ele alınmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin ana sınıflandırma şekli olarak bakterisit ya da bakteriostatik aktivite gösterdiği mikroorganizmanın türüne göre; antibakteriyel, antihelmintik, antimalaryal, antiamibik, antiriketsial, antiviral ve antineoplastik ilaçlar. Antibiyotikler virüslere, mantarlara ve protozoalara karşı aktivite gösteremezler, enfeksiyon kaynağı bakteri ise etkindirler. Antibiyotiklerin sınıflandırılmasında çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar hedef mikroorganizmaya etkilerine, etki mekanizmalarına, etki spektrumuna, etki gösterdiği mikroorganizma grubuna, immünmodülatör etkilerine göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir (32).

Etki spektrumlarına göre; dar terapötik indeksli (izoniazid, nistatin ve polimiksin) ve geniş terapötik indeksli (sentetik ve semisentetik penisilinler, tetrasiklinler ve sülfonamidler) olarak ayrılmaktadırlar. Bu gruptaki ajanların bazı beklenmeyen sonuçlar doğurabileceği göz ardı edilmemelidir. Mikroorganizmalar üzerindeki etkilerine göre; bakteriostatik etkililer (tetrasiklinler, kloramfenikol, sülfonamidler, eritromisin, klindamisin, mikonazol, etambutol) ve bakterisid etkililer (penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, vankomisin, rifampisin, florkinolonlar, polimiksin, teikoplanin) olarak ayrılmaktadırlar (32, 33).

Antimikrobik ajanların etki mekanizmasına göre 5 gruba ayrılır;

#### 4.1.1. Hücre duvarı sentez inhibitörleri

4.1.1.1. Beta laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları);

4.1.1.2. Glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin);

4.1.1.3. Diğerleri (fosfomisin, sikloserin, basitrasin, ristosetin, ramoplanin, mersasidin, moenomisin)

#### 4.1.2. Protein sentez inhibitörleri

4.1.2.1. 50S alt ünite ile bağ yaparak aktivite gösterenler (makrolidler- ketolidler, linkozamidler, streptograminler, kloramfenikol, oksazolidinonlar);

4.1.2.2. 30S alt ünite ile bağ yaparak aktivite gösterenler (aminoglikozidler, tetrasiklinler, glisilsiklinler);

4.1.2.3. Diğerleri (mupirosin, nitrofurantoin)

4.1.3. Nükleik asit yapımını engelleyenler (kinolonlar, rifamisinler, metronidazol)

4.1.4. Antimetabolitler (trimetoprim-sülfametoksazol, paraamino salisilik asit)

4.1.5. Membran yapısını etkileyenler

4.1.5.1. Peptid yapılı antibiyotikler [basitrasin, polimiksinler, defensinler, maganinler, pirokorisin, drododoin, apiadesin]).

4.1.5.2. Siklik lipopeptitler (daptomisin).

#### **4.1.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller**

Mikroorganizmaları koruyan bütünlüğünü sağlayan hücre duvarı murein polimerinden oluşup, aynı zamanda üreme ve çoğalmayı sağlayan kısımdır. Bu polimer yapı gram pozitif mikroorganizmalarda 50-100 peptidoglikandan oluşan daha kalın bir bariyerdir. Gram negatif bakterilerde ince ve daha esnek bir bariyer ve bunun dışında da bir lipopolisakkarit-lipoproteinlerden oluşan ikinci tabaka bulunur. Bu koruyucu tabaka ozmotik basınç karşısında koruma görevi görerek mikroorganizmanın dağılmasını önler (33).

Hücre duvar oluşumunun birinci ayağı sitoplazmada gerçekleşmekte; üridin difosfat (UDP)-NAG'ın 3-hidroksil grubundan inorganik fosfatın kopması ile fosfoenol pirüvattan gelen enol pirüvatın UDP-NAG'a eklenmesini içermektedir. Bu reaksiyon UDP-NAG enol pirüvil transferaz enzimi ile aktive olur. Bu katalizörün aktivitesini kaybetmesi neticesinde peptidoglikan yapım mekanizması bozularak hücresel yapının bozulmasına ve bakterinin basınç artışı sonucu dağılmasına yol açmaktadır (33).

##### **4.1.1.1. Beta laktamlar**

Bu grup antibiyotikler mikroorganizmaların hücre duvarı yapısındaki peptidoglikan yapının oluşumunu sağlayan transpeptidaz, karboksipeptidaz ve

endopeptidaz katalizörlerinin aktivitesini engelleyerek etki sağlar. Bu katalizörler penisilinlere afinite gösterdiği için penisilin bağlayan protein (PBP) şeklinde adlandırılır (32).

Hücre duvarı içerisinde bulunan mürein yapısındaki peptidoglikanlar çapraz bağ yapan kısa peptid zincirleriyle pekiştirilmiştir. Söz edilen bağlar N-asetil muramik asitin bünyesinde bulunan D-alanil D-alanin bileşiminin transpeptidasyon sayesinde bir araya gelmesiyle meydana gelir.  $\beta$  laktam antibiyotikler D-alanil D-alanin ile yapı itibarıyla neredeyse aynıdır bu özelliğinden ötürü transpeptidaz PBP katalizörleriyle birleşerek aktivitesini engellerler. Bu olaylar neticesinde hücre duvarı oluşturulamayan mikroorganizmanın lizis sonucunda ölmesi ile  $\beta$ -laktam grubu ajanlar bakterisidal aktivite sağlarlar. Beta-laktamlar sınıfı penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenaemler ve beta-laktamaz inhibitörleri olmak üzere beş gruptan oluşmaktadır (33,34).

#### **4.1.1.1.1. Penisilinler**

1928 yılında *Penicillium notatum*'dan Alexander Fleming tarafından keşfedilmesiyle çağdaş antibiyotik çağını başlatan penisilinlerin iskeleti olan 6-amino-penisilolik asit  $\beta$ -laktam sınıfı ajanların ana yapısını meydana getirir. Bu grupta  $\beta$  laktam halkası ile bağlanmış 5 elemanlı bir tiyazolidin halkası vardır (35,36).

Penisilinlerin en çok rastlanan yan etkileri alerjik tabiatlı olmalarıdır. Bu özellik tüm penisilinlerde mevcuttur. Alerjik reaksiyonlar dışında SSS rahatsızlıkları ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliği mevcut hastalarda 15g/gün dozu aşırsa koma gözlenebilir (37). Bunun dışında ortaya çıkan belirtiler ürtiker, cilt döküntüleri, anjiyonörotik ödem, serum hastalığı ve anafilaktik şok gibi değişik şekillerde de olabilmektedir. Akut sistemik anafilaksi paranteral kullanımdan sonra daha fazla ortaya çıkar. Anafilaksinin sebebi ana çekirdek olan 6-APA yapısının yıkım ürününün antijen özellik göstermesinden kaynaklanmaktadır (38).

Penisilin kullanımının ardından önemli ölçüde deri döküntüsü ve yüksek ateş görülürse farklı bir gruba geçiş yapılmalıdır. Geçilebilecek gruplar; aminoglikozidler, tetrasiklinler, makrolidler, klindamisin, kloramfenikol, metronidazol, vankomisin, kinolonlar, nitrofurantoin, monobaktamlar ve karbapenemlerdir (39).

Penisilinler beş farklı sınıfa ayrılırlar:

- Doğal penisilinler
- Penisilinaza dirençli penisilinler
- Aminopenisilinler: Bu grupta, ampisilin ve amoksisilin yer alır. *Escherichia coli* gibi enterik basillere karşı etkinlikleri yüksektir.
- Karboksipenisilinler: Kabisilin, kalindasilin, temosilin, tikarsilin
- Üreidopenisilinler: Azlosilin, mezlosilin, piperasilin, apalsilin, azidosilin

#### 4.1.1.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler, penisilinler gibi bakterisid olan ve penisilinlere benzer kullanım alanlarına sahip, sefam ya da oksasefam türevi  $\beta$  laktam grubu antibiyotiklerdir. Bakterideki otolitik enzimleri aktif hale getirerek etkisini gösterirler. Tedaviye ilk giren sefalosporin C'nin iskeletinde bulunan asidik kısma farklı gruplar katılarak diğer sefalosporinler üretilmiştir (36, 40). Penisilinler ile istenmeyen reaksiyonlar oluşan kişilerde bu grup ilaçlarla tedaviye devam edilirse çapraz alerji görülebilir. Sefalosporinleri üstün yapan yanları, diyare, kolit ve nadiren duyarlılık reaksiyonları haricinde yan etki potansiyelinin düşük olmasıdır (7, 11). Sefalosporinler aktivite gösterdikleri mikroorganizma türüne bağlı olarak dört sınıfa ayrılırlar. İlk kuşakta gram pozitif mikroorganizmalara karşı güçlü iken dördüncü kuşakta gram negatiflere karşı güçlüdür (41).

Birinci kuşak sefalosporinler (sefadroksil, sefradin, sefalekssin, sefalotin sodyum, sefazolin, sefapirin); gram pozitif bakterilerin çoğuna karşı etkilidirler. Beyin omurilik sıvısına, orta kulak ve nazal sinüslere geçişi düşüktür. Ancak plevra, perikard ve sinovyal sıvıya yüksek oranda tutunabilme özelliğinden dolayı ortopedik

ve kardiovasküler işlemler öncesinde yaygın olarak tercih edilir. Diğer sefalosporinlerin çoğu yalnızca oral verilebilirken sefradin ayrıca damar yoluyla uygulanabilmektedir (40, 41).

İkinci kuşak sefalosporinlerin (sefuroksim aksetil, sefaklor, sefprozil, seforanid, lorakarbef, sefamandol, sefonisid) ve sefamisinlerin (sefoteten, sefoksitin, sefmetezol) mikroorganizmalar üzerindeki aktivite düzeyleri gram pozitif için birinci kuşak ile yakınken gram negatifler üzerinde daha yüksektir (41). Anaeroblar üzerinde aktif olan sefoksitin tek başına kullanıldığında da vücut boşluklarında etkili olabildiğinden cerrahi operasyonları takiben karın içi enfeksiyon önlenmesinde koruyucu olarak etkindir, ayrıca penisiline direnç gösteren gonore üzerinde etkindir. Aerobik bakterilerin tamamı üzerinde aktivite gösteren sefaklor, ilk aşama olarak amoksisilin tercih edilmiş ve yanıt alınamamış durumlarda tercih edilebilir. Sefuroksim aksetil ise mide-bağırsak kanallarından hızlı emilir. İkinci kuşak sefalosporinlerin kan-beyin bariyerini aşabilen tek temsilcisidir (41, 42).

Üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin (sefiksim, sefotaksim, seftriakson, sefdinir, seftazidim, sefoperazon) aktivitesi gram negatif mikroorganizmalar üzerinde özellikle de pseudomonas türlerine karşı oldukça fazlayken, gram pozitif bakteriler üzerinde aynı düzeyde değildir. Sefotaksim eliminasyonu böbrek yoluyla olur ve ayrıca böbrekler üzerinde zarar verici bir etkisi yoktur. Ancak nefrotoksik bir etki sonucu böbrek hasarı oluşmuşsa eliminasyonun ana yolu karaciğer üzerinden olur. Sefoperazon eliminasyon yolu ise safrayladır, böbrek problemleri ilacın farmakokinetiğini değiştirmez. Seftriakson elimine edilene kadar vücutta kaldığı süre uzundur. Hastada sepsis durumu mevcutsa diğer grup ilaçlara ek olarak tercih edildiğinde etkindir (41, 43).

Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, sefpirom), hem gram pozitif hem de gram negatif bakteri grubunu kapsayan geniş çaplı ve yüksek etkiye sahiptir. Sefepim kimyasal yapısındaki N-metilpirolidin sayesinde bakteri hücrelerine girebilen yarı sentetik sefalosporindir (41).

#### **4.1.1.1.3. Monobaktamlar**

İlk üretilen monobaktam yalnızca gram negatif mikroorganizmalar üzerinde etkinlik gösteren aztreonam olmuştur, halka olarak sadece beta-laktam halkası içermesi ile diğer gruplardan farklı yapıdadır. Parenteral olarak verildiği zaman dağılımı oldukça fazladır tüm vücut sıvılarına ve dokulara ulaşabilir. Alerjik etkiler oluşturma potansiyeli diğer beta-laktamlara kıyasla daha düşüktür (44).

#### **4.1.1.1.4. Karbapenemler**

Molekül yapısı olarak oldukça ufak bileşikler olan karbapenemler beta-laktam grubunun etki alanı en geniş olan üyeleridir, küçük kimyasal yapısı sayesinde mikroorganizmaların hücre duvarındaki kanallardan zorlanmadan hücre içine geçerler (45). Gram pozitif koklar üzerinde etkili olan imipenem ile gram negatif basiller ile aerob ve anaerob mikroorganizmalar üzerinde etki eden meropenem, grubun klinikte en çok tercih edilen üyeleridir. Karbapenemler etkilerini penisilin bağlayan proteinle bağ yaparak gösterirler. Bu gruba direnç gelişimi plazmidlerin de rol aldığı bir yolakla beta-laktamaz enzimi oluşumu ve hücre içine geçişi kolaylaştıran porin kanallarından geçişin zorlaşmasıyla oluşmaktadır (46).

#### **4.1.1.1.5. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları**

Antibiyotiklerin en önemli olan grubu beta-laktam halkası taşıyan ajanlardır. Bu ajanlara karşı beta-laktamaz enziminin salgılanması direnç gelişmesinin en sık görülen şeklidir ve büyük oranda antibiyotiği etkisiz kılar. Bu antibiyotiklerin bulunduğu ortamda beta-laktamaz enziminin varlığı beta-laktam halkasının parçalanmasına ve sonucunda ilacın etkinlik gösterememesine yol açar. Eğer ortamda beta-laktam ajan, beta-laktamaz ve hücre duvarı oluşumunda görevli enzimler mevcut ise verilen ajan sentezden sorumlu enzimlere bağlanırsa mikroorganizmanın ölümü ile sonuçlanır, beta-laktamaz enzimlere bağlanırsa antimikrobiyal etki görülmez ve ilaç etkisiz kalır (47, 48).



Beta-laktamaz enzimleri yapı ve etkilerine göre genişlemiş spektrumlu enzimler, kromozomal indüklenen enzimler, karbapenemazlar olarak çeşitlendirilirler (49). Beta-laktamaz inhibitörlerinin başlıca kullanıldığı tedavi kombinasyonları klavulanik asit-amoksisilin, sulbaktam-ampisilin/sefoperazon, piperasilin-tazobaktam olarak verilebilir. Bunların arasında etki spektrumu açısından en geniş olan beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü; piperasilin/tazobaktam kombinasyonudur (50, 48).

#### **4.1.1.2. Glikopeptitler**

Aglıkan yapısına sahip glikopeptitler hücre duvarı sentezini bozarak etki gösterirler. Gram negatif bakteri dış membranından geçemezler. Gram pozitif suşların hücre duvarı sentezinde yer alan peptitlerle bağ yaparak transglikolizasyonu ve peptidoglikan yapımını bozar (51). Bu nedenle esas kullanım alanları gram pozitif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlardır. Grubun en önemli temsilcileri tedavide büyük öneme sahip olan vankomisin ve teikoplanindir. En önemli kullanım yeri metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının neden olduğu enfeksiyonlardır ve bu enfeksiyonlara karşı ilk sırada tercih edilmektedirler (52).

Glikopeptidler diğer antibiyotiklerin büyük bölümüne dirençli gram pozitif suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde 30 yıldan uzun süredir iyi sonuçlar vermektedir. Bu başarılı sonuçlar glikopeptidlere direnç gelişmeyeceğini dahi düşündürmüştür. Bu grupta *Amylocaptosis orientalis*'den elde edilen vankomisin ve 1978'de *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilen teikoplanin büyük polar moleküllerdir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarından penetre olamazlar. Vakomisin; periton diyalizi, hemodiyaliz, kateter veya implantlı çogul dirençli gram pozitif türler ile enfekte olan kişilerde tercih edilmektedir (51, 53).

#### **4.1.1.3. Diğerleri (Fosfomisin)**

İlk kez 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edilen ve önceleri fosfonomisin, uzun yıllardır başta ÜSE olmak üzere çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasına rağmen dünyada *Escherichia coli* suşlarındaki direnç

insidansının son derece düşük kaldığı nadir antibiyotiklerden biri olma özelliğini taşımaktadır (54). Fosfomisin bileşiklerinin bakteri hücrelerine girişi, çoğu *Enterobacteriaceae* üyesi bakteride glukoz-6-fosfat (G6F) tarafından indüklenir. Fosfomisinin deneysel enfeksiyonlardaki etkinliği, G6F'nin eş zamanlı uygulanmasıyla artırılmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki gram negatif basillere karşı gram pozitif koklardan daha etkindir. *In vitro* çalışmalarda fosfomisin, beta-laktam ya da aminoglikozidlerle, dolaşım ve üriner sistem hastalıklarına karşı sinerjik etkinin yanında nefrotoksik etkilerinde düşüş sağlanır (54, 55).

Fosfomisin, vücut boşlukları ve dokular arasında geçişi kolaydır ancak beyin omurilik bariyerinden geçişi oldukça düşüktür fakat meningeal enfeksiyonlar gibi durumlarda geçirkenlik artışı olur. Fosfomisin, kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında olan ve alerjisi olan hastalarda tercih edilmemelidir. Ayrıca intravenöz uygulama sodyum miktarını yükselteceğinden kalp yetmezliği mevcut olan ya da hemodiyaliz tedavisi gören kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (55). İstenmeyen etkiler arasında en yaygın karşılaşılanlar; diyare, geçici bulantı, karın ağrısı şeklindeki mide-bağırsak sistemi bozukluklarıdır. Daha az görülen etkileri ise, vertigo, baş ağrısı, zayıflık, kızarıklık, deride pullanma ve vajinite gösterilebilir. Glikopeptidler hepatik değerlerde yükselmeye neden olabilir ancak kalıcı olmadığı için genellikle tedavi kesilmez, bunun yanında hepatik nekroz, anjiyoödem, aplastik anemi, astım atakları, kolestatik sarılık ve toksik megakolon gibi önemli etkilerle ise oldukça ender karşılaşılır (54).

#### **4.1.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller**

Protein sentezini çeşitli basamaklarda inhibe eden bu grup ilaçlar ribozomlarda; aminoasitlerin aktivasyonu yani tRNA'ya bağlanmayı önleme, mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını veya aminoasil-tRNA bileşiğinin ribozom mRNA kompleksine bağlanmasını önleme, peptidil transferaz etkinliğini azaltarak peptid bağları oluşumunu inhibe etme ve mRNA üzerindeki kodonların tRNA'lar tarafından yanlış okunmasını sağlama şeklindeki yollarla tesir ederler (56).

#### 4.1.2.1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

##### 4.1.2.1.1. Makrolidler ve ketolidler

Filipinler’de topraktan izole edilen bir *Saccharopolyspora erythraea* (*Streptomyces erythreus*) suşundan 1952 yılında elde edilen eritromisin, makrolidlerin ilk üyesidir. Makrosiklik lakton çekirdeği içerdikleri için makrolid adını almışlardır. Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) ve ketolidler (telitromisin, setromisin), bakteri ribozomunun 50s alt birimine bağlanarak aynı yere t-RNA molekülünün bağlanmasını ve peptid zincirinin uzamasını önler. Ketolidler, ribozoma eritromisinden 10-100 kat daha fazla bağlanmaya eğilimlidir. Ayrıca ketolidler, 23S rRNA’nın ikinci bölgesine bağlanma konusunda daha aktiftir. Makrolidler Penisilin G’ye benzer; ancak beta-laktamaz üreten Stafilokoklara da etkili olduğu gibi penisilinlerden farklı olarak gram pozitif bakterilere ve hücre içi yerleşen atipik mikroorganizmalara *mycoplasma* ve *chlamidia* enfeksiyonlarında da etkilidirler (57, 58).

Eritromisin, penisilinaz üreten *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla klinik kullanıma girmiştir. Günümüzde beta-laktam antibiyotiklere alerjisi olan hastalarda makrolidler alternatif seçenek haline gelmiştir. Makrolidler ya doğrudan antiinflamatuvar etki göstermekte, ya da kronik inflamasyonun olası kaynağı olan patojenleri ortadan kaldırarak dolaylı antiinflamatuvar etki göstermektedirler. Aterosklerozun şiddetini azaltma veya yeniden gelişimini önleme, astım ataklarını azaltma ve Chron hastalığının potansiyel etkeninin eradikasyonu gibi etkileri bildirilmiştir (58). Eritromisindeki yapısal değişikliklerle elde edilen yeni makrolidler ve ketolidler sayesinde farmakokinetik özelliklerde iyileştirme sağlanmıştır. Klaritromisin ve azitromisinin aside dayanıklılığı daha fazla ve oral biyoyararlanımı eritromisine göre daha iyidir. Makrolidler lipofilik bileşikler olup, vücut sıvı ve dokularına yaygın olarak dağılırlar. Klaritromisinin dokularda serum konsantrasyonundan 2-20 kat, azitromisinin 10-100 kat daha fazladır (57, 58).

#### 4.1.2.1.2. Linkozamidler

İlk olarak 1970’li yıllarda kullanıma başlanan linkozamidlerin ilk iki üyesi linkomisin ve klindamisindir. Gram pozitif mikroorganizmalar ve anaerob mikroorganizmalara etkin olan bu ilaçlar bazı mikoplazma ve protozoonlara karşı da etkilidirler. Linkozamidler antibakteriyel spektrum ve etki mekanizması bakımından eritromisin ile benzerlik gösterirler. Bakterilerin 50S ribozomal alt birimlerine bağlanarak bakteriyostatik etki gösteren antibiyotiklerdendir (59, 58).

Batın bölgesi enfeksiyonlarında Karın içi enfeksiyonlarda, aminoglikozit ve sefalosporinlerle sinerjistik aktivite gösterirler. Deri ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında ayrıca stafilokoksik osteomyelitte de etkindir. Klindamisinin antibakteriyal aktivitesi linkomisinden daha iyidir. Klindamisin *B.fragilis*’e en etkin antibiyotiklerden biridir. Linkozamidler dokulara ve interstisyel sıvılarda iyi dağılım gösterirler. Menenjiyel enfeksiyon olduğunda dahi beyin bariyerini aşması ve BOS’a geçişinin yetersizliği bir sorundur. Klindamisinin eliminasyonu idrar ve safra yoluyla olur. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gereksinim yokken, ağır böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır (57, 59).

#### 4.1.2.1.3. Streptograminler

*Streptomyces pristinaspiralis*’den köken alan streptograminler Makrolid-Linkozamid-Streptogramin (MLS) ailesi içinde yer alan bir antibiyotik grubudur. Streptogramin A ve streptogramin B’nin etki mekanizması makrolid ve linkozamidlerle çok benzerdir, ribozomların 50S altbirimlerine birbirlerine yakın yerlerden ve geri dönüşümsüz olarak bağlanarak protein sentezini inhibe etmek sureti ile etki gösterirler. Bu afinite benzerliği dolayısıyla üç grup arasında çapraz direnç sık görülür. Gram pozitif bakterilerin suşlarının çoğuna (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* ve *S. pneumoniae*) bakterisidal başarı sağlarken enterokoklar üzerinde bakteriyostatik düzeyde etkilidir (60).

#### 4.1.2.1.4. Kloramfenikol

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde enterik ateş tedavisinde ve birçok enfeksiyonun tedavisinde ilk seçenekler arasındadır. Yüksek dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde hala alternatif tedaviler arasında yer almaktadır. Şarbon ve veba tedavisinde de alternatif tedavi ilaçlarındandır. Kloramfenikol hücre içine enerji bağımlı girer. Protein sentez inhibitörü olup, bakteriyostatik bir antibiyotiktir. *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *N. meningitidis* gibi menenjial patojenlere bakterisidal etkilidir. Dozla ilişkili olarak kemik iliğini suprese eder. İnfantlarda ve çocuklarda bakteriyel menenjitlerin tedavisinde penisilin alerjisi varsa kloramfenikol kullanılabilir (61).

Asya ve Güney Amerika ülkelerinde yıllardan beri kloramfenikole cevap vermeyen tifo kaynaklı ateş ortaya çıkmış olup bazı yüksek molekül ağırlıklı plasmidlerle transfer edilebilmektedir. Fakat kloramfenikolün daha az tercih edilmesi ile bu ilaç yeniden sonuç vermeye başlamıştır (62). Kloramfenikolün en önemli yan etkileri kemik iliği üzerinedir. Bu etki iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. En sık rastlanan şekli kemik iliği depresyonudur. Bu etki antibiyotiğin direk farmakolojik etkisi sonucunda ve mitokondrial protein sentezi sonucunda oluşmaktadır (61).

#### 4.1.2.1.5. Oksazolidinonlar

Oksazolidinon grubu antibiyotikler; gram pozitif patojenik bakterilere karşı etkili, özgün bir yapıya sahip sentetik antibiyotik grubudur. Oksazolidinonların yapısında 2-oksazolidin bulunur. Metisilin dirençli stafilokoklara, penisilin dirençli streptokoklara ve vankomisin dirençli enterekoklara karşı etkindir (63). Oksazolidinonların etki mekanizması kendine özgüdür. Bakteriyel ribozomda 50s subünitin 23s bölümüne bağlanarak 70s başlatıcı kompleksin oluşumunu inhibe ederek protein sentezini engeller. Etki mekanizması kendine özgü olduğundan dolayı diğer antibiyotiklerle çapraz direnç göstermez (64).

#### 4.1.2.2.30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

##### 4.1.2.2.1. Aminoglikozidler

Aminoglikozitler bakteri ribozomlarının 30s alt birimine geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve kodonda değişikliğe yol açarlar ve mRNA'nın uygun bağlanmasını engellerler. Bunlar glikozid bağları ile bağlanmış iki veya daha fazla amino şekerlerden oluşan antibiyotik grubudur. Bu amino şekerler ortada polariteleri nedeniyle, hücrelerin anyon özelliği gösteren maddelerine bağlanırlar (65).

Aminoglikozidler hızlı ve kuvvetli bakterisid sonuç sağlarlar. Antibiyotikler içinde en az lipofilik olan ilaçlardandır. Oral olarak alınamazlar gastroentestinal sistemden emilmez, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır daha çok hücreler arası sıvıda dağılım gösterir. Kan-beyin engelini geçip BOS (Beyin-omurilik sıvısı)'a ulaşma oranları çok düşüktür bu neden menenjiel enfeksiyonlarda intratekal uygulanması gerekmektedir. Vücutta metabolize olmazlar değişime uğramadan böbrek yoluyla atılırlar (66).

Aminoglikozidler hücre içine aktif transport yoluyla girdikleri için anaeroblara karşı etki göstermezler. Özellikle gram negatif aerob basillere bakterisidal aktivite sağlar.  $\beta$ -laktam grubu ilaçlarla aynı mayi içinde beraber uygulandığında geçimsizlik göstermektedir. Ancak penisilinle ayrı uygulandığında sinerjistik etki göstermektedir (65).

Bu grup ilaçların hepsi potansiyel nefrotoksik olsa da bunlardan neomisin ve gentamisin en fazla nefrotoksik, streptomisin ise en az nefrotoksik özelliğe sahip olan ilaçlardır (66). Diğer bir yan etki olan ototoksisite bazen geri dönüşümsüzdür, aminoglikozidler iç kulağın perilemf ve endolenfinde birikerek işitme kaybı ya da vertigo, meniere benzeri vestibüler bozukluklara neden olurlar. Diyare, karın şişliği, bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler ve kan tablosu üzerine etkileri nadir olarak gerçekleşir (67).

#### 4.1.2.2.2. Tetrasiklinler

Bu grupta 1948 yılında klortetrasiklinin keşfinin ardından 5 farklı tetrasiklin üretilmiştir. Bunlardan doksisisiklin ve minosiklin ikinci jenerasyon tetrasiklinler olup uzun etkilidirler. Tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklin kısa etkili olanlardır. 1990 yılında mevcut tetrasiklinlere direnç gelişince üçüncü kuşak olan glisiklinler ortaya çıkmıştır. Geniş spektrumlu ancak bakteriyostatik etkiye sahip ilaçlar olan bu tetrasiklinler gram pozitif ve gram negatif pek çok enfeksiyon kaynağı üzerinde etkindir. Bakteri hücre duvarından içeri hem pasif difüzyon ile hem de aktif transport ile geçerler. Hücre içine giren tetrasiklinler geri dönüşümlü olarak 30s ribozom alt birimine bağlanır ve protein sentezini bozarlar. Post antibiyotik etkileri de minimum 3 saat süreyle devam etmektedir (68, 69).

Tetrasiklinler mide ve ince bağırsağın proksimal kısmından emilir. Doksisisiklinin biyoyararlanımı %95 gibi çok yüksek orandadır ve yiyeceklerle alınması biyoyararlanımını değiştirmez. Diğer tetrasiklinler ise besinlerle beraber kullanıldığında biyoyararlanım %50 civarında düşer. Akciğer, karaciğer, böbrek, beyin, balgam ve mukozalar gibi birçok doku ve sıvılarda birikirler. Tetrasiklinler belli oranda kan-beyin bariyerini geçerek BOS'a serum konsantrasyonunun %10-26'sı oranında geçerler (67, 70). Penisilinlere direnç gösteren pnömokoklar genellikle etkisizdirler. Aynı şekilde gonokok ve meningokoklar tetrasiklinlere duyarlı olmasına rağmen penisilin direnci olanlarda etkisizdirler (68, 70).

Toplum kökenli *Escherichia coli*'ler tetrasiklinlere duyarlıdır. Üriner sistem konsantrasyonları oldukça yüksek olduğundan akut üriner sistem enfeksiyonları ve akut üretritlerde fayda sağlarlar. Anaerobların çoğuna karşı etki ederler, cerrahi operasyonlar öncesinde bağırsak temizliği için neomisin-tetrasiklin kombinasyonu ya da buna alternatif olarak doksisisiklin kullanılabilir. Tigesiklin gruptaki diğer tetrasiklinlerin etkisiz kaldığı dirençli mikroorganizmalar, VRE (Vankomisin dirençli enterokok), MRSA ve dirençli pnömokok enfeksiyonlarında da sonuç alabilen bir ajandır. Ancak *Pseudomonas* ve *Proteus* üzerinde etkinlik göstermemektedir (69, 70).

Tetrasiklinler kayalık dağlar humması, epidemik ve endemik tifüs, spiroket enfeksiyonları, basillerin oluşturduğu enfeksiyonlar, solunum sistemi enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan lenfograduloma venerumda gibi hastalıklarda alternatif tercihtir. Klinikte günde iki doz uygulanması rahatlık sağlayan ve yiyeceklerle beraber alınabilen ayrıca intravenöz olarak kullanılabilen doksisisiklin tercih edilmektedir. Son zamanlarda *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu gastrit veya peptik ülserin önlenmesi amacıyla üçlü kombinasyonda tercih edilmektedir (68, 69).

Tetrasiklinler genel olarak güvenli olarak bilinmektedir. Bulantı, kusma, anoreksia, epigastrik ağrı, karında rahatsızlık, sulu dışkılama en yaygın gastrointestinal istenmeyen etkileridir. Alerji ve deri reaksiyonları bir tetrasiklinde görüldüğünde diğerlerinde de alerji olabileceği düşünülmelidir. Dişler ve kemiklerde 8 yaş altı çocuklarda sarı renk değişikliğine bazı durumlarda da hipoplaziye yol açabilmektedirler. Bu nedenle 8 yaşın altında kullanımı ihtiyaç yoksa tercih edilmemelidir, kullanımı gerekli durumlarda doksisisiklin tercih edilmelidir (67,70).

#### **4.1.2.3. Nitrofurantoin**

Nitrofurantoin, furazolidin ve nitrofurazon furan türevleridir fakat sadece nitrofurantoin (Nf) üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi ve korunmasında kullanılan sentetik bir nitrofurandır. Bakterilerde bakteriyel nitroredüktaz varlığı ile uyumluluk sağlayan etkili bir ara ürün meydana getirir. Bu maddeler bakteriyel ribozomlara tutunarak protein yapımını önlerler. Ayrıca bunlar DNA'da oluşan hasarlarda da rol oynamaktadırlar. Nitrofurantoin karşı oluşan ciddi anlamda bir direnç gelişimi ile karşılaşılmamaktadır. Nitrofurantoin *E.coli* ve enterokokların birçok türüne karşı etkin, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türlerine ise direnç nedeniyle genel olarak etkisizdirler. Nf 32mg/ml veya daha düşük konsantrasyonlarda duyarlı suşların çoğu için bakteriyostatik etki gösterirler. Antimikrobiyal etkileri düşük pH'larda daha fazladır. Eliminasyon paralel olarak kreatin klerensi ile orantılıdır. Bu nedenle glomerüler filtrasyonu bozulan hastalarda ilacın etkinliği azalır ve sistemik toksisitesi artar (71, 72, 73).



### 4.1.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

#### 4.1.3.1. Kinolonlar

İlk kinolon olan nalidiksik asit etki alanının dar olmasından kaynaklı yalnızca gram negatif suşların sebep olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilmektedir. 1980 yılında kullanıma giren siprofloksasin ile florokinolonlar ilk kez ÜSE (Üriner sistem enfeksiyonu) dışındaki hastalıklarda etkinen solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni *Streptococcus pneumoniae*'ye tesiri düşüktür (74).

Kinolonlar konsantrasyonla orantılı olarak bakterisidal etki sağlarlar. Bu antibakteriyel ajanların etkilerini göstermeleri için hücre içine girmeleri gerekir, bu hücre içine geçiş basit difüzyon ile gerçekleşirken ayrıca gram negatif patojenlerde dış membranda bulunan porinleri kullanarak da geçiş yapabilirler. Kinolonlar hedef hücrede DNA sentezini bozarlar. Kinolonların ana yapısı (naftridin) iki halkalı yapıdan oluşmaktadır. Yeni kinolonlarda ise altıncı karbon atomunda antimikrobiyal etki için gerekli olan flor (F) bulunur. İkili halkadaki bu ve benzeri değişiklikler hem etkinlik derecelerinde hem de farmakokinetik özelliklerde farklılık sağlar (75, 76).

Birinci kuşak kinolonlar ilk bulunan üyelerdir ve *Enterobacteriaceae* ailesine karşı etkindirler. *P.aeruginosa* ve gram pozitiflere etki etmezler. 2. kuşak kinolonlar ise norfloksasin ile ortaya çıkmış ve ÜSE dışında da etkiye sahip ajanlardır. 3. kuşak kinolonlar arasında yer alan levofloksasin haricindeki üyeleri istenmeyen etkilerinden ötürü kullanımı durdurulmuştur, ülkemizde de yalnızca levofloksasin bu grubu temsil etmektedir. Moksifloksasinin temsil ettiği 4. kuşak kinolonlar *S.pneumoniae*'ye karşı etkisi en üst düzeyde olan ve uzun etki süreleri sayesinde günde tek doz kullanımları yeterli olmaktadır (77, 78).

Yeni kinolonlar oldukça geniş etki alanına sahiptirler, toplum kaynaklı pnömoni, kronik bronşitin atakları, akut sinüzit, üriner sistem enfeksiyonları, gonore, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tercih edilebilmektedir. Levofloksasin ve moksifloksasin günümüzde kullanımı yaygın olan, hem oral hem de intravenöz formları mevcut kinolonlardır (76,78).

#### 4.1.3.2. Rifampisin

Bir rifampisin türüdür. Tüberkülozda kullanılan izoniazid'in ardından önemli bir yere sahip ikinci ajandır. Hızlı üreyen mikobakterilerin yanında dormant duruma geçmiş mikobakterilere de etki gösterir. Hücre dışındaki mikobakteriler kadar hücre içindekilere karşı da bakterisid aktivite sağlar. *Mycobacterium Tuberculosis*'den başka *Mycobacterium leprae*, gram pozitif ve gram negatif koklara, koliform basillere ve klamidya grubu patojenler karşısında tesirini gösterir. Mikobakterilerin RNA polimeraz enzim inaktivitesini sağlayarak etkisini gösterir. Mikobakterilerde rifampisine direnç gelişmesi diğer bakterilerde olduğundan daha yavaştır. Günde bir doz olarak kullanılabilmesi, tüberküloz tedavisinde yer alan diğer ilaçlara kıyasla etkisi açısından izoniazid'e en yakın etki potansiyeli olan ilaç olması, yan etkilerinin ise izoniazid'den hafif olması ve diğer ilaçlara dirençli suşlar karşısında da etki gösterebilmesi rifampisinin önemli özelliklerindedir. İnsan çalışmalarında izoniazid, rifampisine göre daha fazla erken bakterisidal aktivite göstermiştir fakat rifampisin'in daha fazla sterilize edici kapasitesi olduğu düşünülmektedir. İzoniazid'in erken bakterisidal etkisinin plazma proteinlerine bağlanma oranının düşük olmasıyla alakalı olduğu düşünülmektedir (79, 80).

#### 4.1.4. Antimetabolitler

##### 4.1.4.1. Sülfonamidler

Antibiyotiklerin ilk temsilcilerinden olan sülfonamidler 1930 başlarında Paul Ehrlich'in çalışmaları sonucunda prontosilin'in keşfi ile 1938 yılında geliştirilmiş ve bu buluşla sıçanlarda hemolitik streptokok enfeksiyonlarını tedavi eden Domagk Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır. Yapı olarak para-aminobenzoik asid (PABA)'in yapısal analoglarıdır (81).

Sülfonamidler arasında etki gücü ve genişliği kaliteden çok kantiteden kaynaklıdır. Bakteriyostatik ve dönüşümlü olan etki, ortamda PABA yoğunluğu arttığında yok olur. İnfeksiyon etkeni pürin metabolizmasında, nükleik asid sentezinde gerekli olan folik asidi membrandan geçiremez ve sülfonamidler

verildiğinde yapısal benzerliği sayesinde PABA'nın yerini alır işlevsiz folik asid türevleri ortaya çıkar. Ayrıca sülfonamidler yarışmalı olarak aracı enzimin aktivitesini de engeller böylece enfeksiyon etkeni gelişemez (82).

Sulfonamidler bir dönem sıklıkla toz ve merhemlerin formülasyonunda kullanılsa da hem etkilerinin yetersizliği hem de alerjik istenmeyen etkilerinden dolayı deri ve mukozalara uygulanmamaktadır. Primer olarak *Escherichia coli*'nin etken olduğu akut üriner sistem enfeksiyonlarında, sıtma ve toksoplazma tedavisinde etkin olarak kullanılır. Sinüzit, bronşit ve orta kulak iltihabında sülfonamid trimetoprim ile beraber tercih edilir. Sülfonamid kullanan kişilerin ortalama %5'inde alerjik etkiler meydana gelir. Özellikle uzun etki süreli olanların advers etkileri daha fazladır. Bunlardan sık görülenler; ateş, deri döküntüleri, ışığa duyarlılık, bulantı, kusma, anoreksiya ve idrar yolları sorunlarıdır (82, 83).

#### **4.1.4.2. İzoniazid (INH)**

İzonikotinic asidin hidrazididir. İzoniazid halen mevcut olan antitüberküloz ilaçların en güçlüsüdür. Klinik dozlarla oluşan konsantrasyonlarda dormant basiller üzerinde bakteriyostatik, hızlı çoğalanlar üzerinde bakterisid (tüberkülisid) etki yapar. İzoniazid, *mycobacterium tuberculosis*'ten başka bakteriler üzerinde antibakteriyel etki göstermez. Bu nedenle çok dar spektruma sahip bir antimikrobiyal ajandır (84).

Etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. İzoniazid oral ve parenteral olarak uygulanabilir. İzoniazid'in erişkinlerdeki günlük olağan dozu maksimum 300 mg olmak üzere, 5 mg/kg'dır. İzoniazid genellikle oral tek doz olarak verilir ancak ikiye bölünmüş dozda da verilebilir. Böbreklerden izoniazid'in sadece küçük bir kısmı atıldığı için doz sadece ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır (83, 84).

#### 4.1.4.3. Trimetoprim-Sülfametoksazol

Bir sıtma ilacı olan pirimetamin'in yapıcı benzeri bir antibakteriyel ilaç olan trimetoprim ile bir sulfonamid olan sulfmetoksazolun sabit oranlı kombinasyonu, ko-trimoksazol genel adıyla adlandırılır. Bir kısım trimetoprim ve beş kısım sulfametoksazol içerirler. Sulfonamidlerin ve trimetoprimin, duyarlı bakteri hücrelerinde purinlerin, timidinin, metionin ve glisin sentezi için gerekli önemli bir ko-faktör prekürsörü olan tetrahidrofolik asid sentez yolağını iki yerde bloke ederler. Trimetoprim, dihidrofolat sentetazı sulfametoksazol ise dihidropteroat sentetazı inhibe eder. Bu kombinasyon duyarlı bakterilerde bakterisid etki yapar. Bunlardan yüksek derecede duyarlı olanlar *E.coli*, *Proteus mirabilis* Salmonella ve Shigelia suşlarıdır; indol pozitif Proteuslar, *Klebsiella pneumoniae*, Enterobacter türleri ve *Serratia marcescens* orta derecede duyarlıdır. *E. coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* grubu gram-negatif basillerin önemli oranda rol oynadığı alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarında ilk sırada tercih edilen ilaçtır. İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde birinci sıradaki ilaçlardan biridir (81, 83, 85).

#### 4.1.5. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller

Patojen organizmalarda gerekli olan maddelerin hücre dışından difüzyon ve aktif transport ile hücre içine taşınması görevini üstlenen osmotik bir membran bulunur. Bu bariyer tabakanın yapısına etki eden antimikrobiyal ajanlar stoplazma membranının bariyer özelliğini kaybetmesini sağlayarak sitoplazmada bulunan küçük maddelerin (aminoasitler, nükleotitler, potasyum) hücre içinde tutulamaması ve bu maddelerin kaybına sebep olur ve sonuçta osmotik denge bozulur ve geçirgenliğin artmasıyla hücre içeriği dışarı çıkar. Polimiksinler, nistatin, kolistin, gramisidin, tirozidin, amfoterisin B, imidazoller bu grupta yer alır (86).

##### 4.1.5.1. Polimiksinler

Polimiksinlerin canlı türleri arasında insanda kullanılabilen çeşitleri polimiksin B ve polimiksin E türevleridir. Daha çok çoklu direnç gelişmiş ve

tedaviye yanıt alınamayan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde bulunan fermenter olmayan gram negatiflerle meydana gelen enfeksiyonlarda diğer antimikrobiyal ajanlardan sonra tercih edilmektedirler. Etki alanına giren gram pozitif patojenlerden, *H. pylori* ve anaeroblar ise bu grup antibiyotiklere doğal olarak dirençlidir. Son yıllarda karbapenem türü antibiyotiklere direnç kazanan *Acinetobacter* türleri diğer antimikrobiyallere de çapraz direnç göstermektedir yalnızca polimiksin grubu antibiyotiklerle sonuç alınabilmektedir (60).

Polimiksin E (Kolistin)'nin atılımı böbrek yoluyla ve vücutta kimyasal değişime uğramadan atılır. Bu özelliklerinin etkisiyle neden olduğu nefrotoksik ve ototoksik etkiden ötürü kas zayıflığı, solunum felci gibi yan etkiler nadiren ortaya çıkar fakat aminoglikozidler ile karşılaştırıldığında daha ciddi seyreder (86).

#### **4.1.5.2. Daptomisin**

Daptomisin *Streptomyces roseosporus* adlı bakteri tarafından üretilen doğal bir fermentasyon ürünüdür. Daptomisin bugüne kadar ki diğer antibiyotik gruplarının hiçbirine benzemeyen bir etki mekanizmasına sahiptir (2, 4). Daptomisin oldukça kısa sürede bakterisidal aktivite gösterip, konsantrasyonla orantılı antimikrobiyal etki gösterir. Daptomisin'in bir başka üstün özelliği de gelişme ve dinlenme safhalarındaki her iki bakteri türüne karşı etkinlik göstermesidir (8). Daptomisin'in ana kullanım alanı gram pozitif patojenlerden kaynaklı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonudur. Daptomisin aerobik ve anaerobik gram pozitif suşlar üzerinde yüksek düzeyde aktivite gösterir (9, 10).

## **4.2. Antibiyotik Kullanımı**

### **4.2.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi**

Kemoterapötik olarak adlandırılan kimyasal maddelerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılması 17. yüzyıldan itibaren başlamıştır. Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, 1909 yılında arsenik kaynaklı bir madde bularak ve

sifilizin erken döneminde etkili olduğunu gözlemlediği bu maddeye “salvarsan” adını verdi. Daha sonra 1928 yılında İskoç bilim adamı Alexander Fleming’in stafilokokların gelişimini önlediğini tesadüfen fark ettiği ve “*Penicillium notatum*” adını verdiği mantarın kültür filtratı ve Oxford Üniversitesi’nin bu filtratdan izole ettikleri ve ondan milyon kere daha güçlü olan “penisilin tozu” mucizesi ile alman farmakolog Gerhard Domagk’in streptokokları öldürdüğünü keşfettiği sülfonamid maddesi, enfeksiyonlarla mücadelede bugüne kadar geliştirilecek olan pek çok antibiyotiğe ilham kaynağı olmuştur (41, 87).

Pasteur’ün “dost mikroorganizmalar”la ilgili sıradışı buluşu ile başlayan antibiyotik çağında gelişme dönemine geçiş sayılan penisilin ve sülfonamidlerin keşfi sonrasında başta daha geniş spektrumlu penisilinler olmak üzere hızla yeni antibiyotikler geliştirilmeye başlanmıştır. Bunlardan beta-laktamlardan penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotikler günümüz antibiyotik donanımının belki de hâlâ en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Penisilinlere alternatif görülen makrolidler ise 1952 yılında tedaviye girmiş fakat gelişen yüksek direnç nedeniyle kullanımları sınırlı kalmıştır (41, 88).

Penisilinaza dayanıklı penisilinlerin 1960’larda tedaviye eklenmesiyle, *S. aureus* enfeksiyonlarının önlenmesi sağlanmıştır. 1970’li yıllarda ortaya çıkan dirençli hastane enfeksiyonları dikkati çekmektedir. Bu dönemi 1980’li yıllarda yeni kuşak sefalosporinler, karbapenemler, sefamisin ve florokinolonlar ve daptomisin gibi bakterisid etki potansiyeli yüksek yeni buluşların tedaviye girmesi izlemiştir. 1990’lı yıllarda mikroorganizmaların vankomisine bile direnç geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bu tarihten sonra ilaç endüstrisinde antibiyotikler hep geri planda kaldı, yeni ve mükemmel denebilecek antibiyotikler ile ilgili çalışma oldukça az sayıdadır (88, 90, 41).

#### **4.2.2. Türkiye’de Antibiyotik Kullanımı**

Antibiyotikler geçtiğimiz yüzyılın en önemli buluşlarından. Antibiyotiklerin keşfiyle birçok enfeksiyon hastalığı tedavi edilebilmektedir. Ancak,

bu antimikrobiyal ajanların yaygın ve uygunsuz kullanımı tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de sık rastlanan bir sorundur. Türkiyede tedavide kullanılan ilaçların ortalama %25-30'unda antibiyotik tercih edilmektedir (91, 92).

Antibiyotik kullanımında doğru politika belirleyebilmek için istatistiksel verilerin toplanması ve değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Dünya çapında en çok kullanılan ilaçlar kalp-damar sistemi ilaçları (%19,3) ikinci sırada merkezi sinir sistemi ilaçları (%16,9) üçüncü sırayı ise %15,3'lük kullanımla metabolizma ve sindirim sistemi ilaçları almıştır. Antibiyotik ve solunum sistemi ilaçları ise %8,9 oran ile bu ilaçlardan çok daha az tercih edilmiştir. Aynı dönemde ülkemizde antibiyotiklerin kullanım oranı %18,1'lik oranla ilk sırada yer almıştır. Ülkemizde kullanılan antibiyotiklerin oranı onu takip eden ve dünya genelinde en çok tercih edilen bu üç ana ilaç grubunun toplamından daha yüksek olmuştur. 2001 yılında yapılan bu çalışma sonrasında antibiyotik kullanımının giderek artmasının önüne geçilemediği görülmektedir. Bu tüketim oranlarının karşılaştırılmasında günlük doz (DDD) ölçütü tavsiye edilmektedir. Bu ölçüt ile yapılan kıyaslamalar en güvenilir ve net sonuçları ortaya koymaktadır (92).

Ülkemizde antibiyotik sınıfları arasında en sık reçetelendirilenler ise penisilinler (%67,8), sefalosporinler (%36,3) ve makrolidler (%13,8) şeklindedir. Türkiye'nin 2001–2006 antibiyotik tüketimi verileri incelendiğinde, sadece amfenikollerin ve aminoglikozitlerin tüketiminin azaldığı görülmektedir. Dramatik şekilde 2005 sağlık reformun öncesine göre sefalosporin tüketimi 2,3 kat, kinolon tüketimi 2 kat, penisilin tüketimi 1.97 kat ve makrolil tüketimi 1.93 kat artış göstermiştir. Antibiyotik kullanımı sürekli olarak son yıllara kadar artış göstermiş ve dünya genelinde zirvede olmuştur. Son yıllarda akılcı antibiyotik kullanımı kavramı sayesinde oluşan bilinç, alınan önlemler, verilen eğitimler, yeni yönetmelikler ve kurallar sayesinde tüketimdeki ilerleme yavaşlatılmış ve başarılı sonuçlar alınmış olsa da ülkeler arasında zirvedeki yerini hala korumaktadır (92, 93).

### 4.2.3. Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Akılcı ilaç kullanımı kavramı 1985'te ilk kez DSÖ tarafından gündeme getirilmiştir. Toplumda yoğun olarak kullanılmaktadırlar. Her geçen gün kullanım miktarında artış söz konusudur. Avrupa birliği ülkelerinde 2009 ve 2010 karşılaştırıldığında artış oranı 3 ile 5 kata kadar çıkabilmektedir. Reçetelerin %3-25 ini, ilaç harcamalarının % 6-21 ini antibiyotikler oluşturmaktadır. Akılcı ilaç kullanımı kavramı kişilerin hastalığına ve bireysel özelliklerine göre;

- Uygun ilacı,
- Uygun sürede,
- Uygun dozda,
- En düşük maliyetle kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır (94, 95).

Gerek toplum gerekse hastanede kazanılan enfeksiyon hastalıkları gereksiz ilaç kullanımı, yanlış antibiyotik seçimi, yanlış doz ve yanlış yol gibi akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sonucunda tedavi edilememekte, sonuçta hastanın ölümüne, tedavinin gereksiz uzamasına ve maliyetin çok artmasına yol açabilmektedir. Bugün enfeksiyon hastalıkları çok önemli bir yer tutan, erken tanı ve akılcı bir antibiyotik seçimiyle çoğunlukla tedavi başarısı sağlanabilen hastalıklardır. Akılcı bir şekilde uygulanan antibiyotik tedavisi;

- Sağ kalım,
- Komplikasyonların ve kronikleşmenin önlenmesi,
- Hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemli katkı sağlar (94, 95).

Halk sağlığı bakımından önemli etkiler yapan antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımı maalesef çok yaygındır. Başka bir ifadeyle antibiyotikler kullanımı en fazla suistimale açık ve suistimali kolay olan ajanlardır. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı; hastanın ilaç yan etkileriyle zarar görmesine, mali kayıplara ve tüm dünya için tehdit oluşturucu bir boyuta ulaşan direnç gelişiminin artmasına katkı yapmaktadır (94, 95).



Sonuç olarak akılcı antibiyotik ve ilaç kullanmanın yerleştirilmesi için, tıp eğitimi veren kurumların, hekimlerin, eczacıların ve hastaların bu konuyu daha fazla önemsemeleri ve üzerine düşen görevleri yerine getirmeleri şarttır. Tedavi sürecinde; gerekirse ilaç dışı tedavi seçeneklerinin dikkate alınması, risklerin en aza indirilmesi, hastanın doğru bilgilendirilmesi ve hasta katılımının sağlanması temeldir (94, 95).

#### **4.2.3.1. Antibiyotik tedavisi gerekiyor mu?**

Hastanın tedavisinde antibiyotik verilmesine karar verilebilmesi için tam öykü alma, fizik muayene ve tanısal değerlendirme yapılmış olması gerekmektedir. Konakçı organizmaya yerleşmiş ve antibiyotikle tedavi edilmeye ihtiyaç duyulan pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi patojen kaynaklı durumun varlığı çeşitli tetkik yöntemleri ile tespit edilmiş olmalıdır. Tespit edilen bu enfeksiyonun kolayca vücuttan uzaklaştırılmayacağı ve hekimi ilaç tedavisine başvurmaya sevk eden bir hastalık mevcut olduğu takdirde antibiyotiklere başvurulabilir (97, 99).

Toplumda bilindiğinin aksine hastanın ateşinin olması enfeksiyon varlığının kesin kanıtı değildir. Ateş birçok farklı nedenlerden de kaynaklanabilir. Herhangi bir enfeksiyon tespit edilemeyen hastalarda ateşi olsa da antibiyotik tedavisi yapılmaz. Fakat tam tersi durum düşünüldüğünde ateşi olmaması hastada enfeksiyon olmadığını göstergesi sayılamaz. Örneğin bakteriyemi mevcut yaşlı hastaların ateşi belirgin derecede yükselmez (98, 99).

Ciddi vakalarda hastada enfeksiyon kaynağının tespit edilememesi durumunda antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir. Akılcı ilaç kullanımına dikkat ederken bu ayırım iyi yapılmalı ve gerekli durumlarda tedavi ertelenmemelidir. Bu durumlar pnömoni, üst üriner sistem enfeksiyonu ve safra yolu enfeksiyonu gibi patojen kaynaklı bir durumun varlığının kesin tespit edilen hastalarda genel durumunda hastalık belirtisi olmasa bile antibiyotik tedavisi yapılmalıdır. Bazı durumlarda kaynağa ilişkin net bir tespit olmamasına rağmen sepsis, bakteriyel menenjit, febril nötropeni, akut nekrotizan selülit, akut endokardit gibi hastalıklarda önlem amaçlı tedavi uygulanmalıdır (96, 98).

Cerrahi alan enfeksiyonları yüzeysel kesi enfeksiyonları, derin kesi enfeksiyonları ve organ boşluk enfeksiyonları olarak üçe ayrılır. Bu alanda oluşabilecek enfeksiyonlar hasta, ameliyat ve ameliyat ortamıyla ilgili çok sayıda etkenle alakalıdır. Antibiyotik tedavisi cerrahi işlemden 30-60 dakika önce uygulanmalı ve 48 saatle sınırlandırılmalıdır. Tıbbi profilaksi endikasyonları arasında; reküran selülit, febris rheumatica, sirozlu hastalardaki spontan bakteriyel peritonit, tüberküloz, invazif meningokok hastalığı, boğmaca, difteri, hayvan ısırıkları, kadınlardaki reküran sistit, cinsel temasla bulaşan hastalıklar yer almaktadır. Doku ve organ nakli gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon kaynaklı komplikasyon oluşumunu önlemek amaçlı için profilaksi uygulaması mevcuttur. Profilaksi amaçlı antibiyotik tedavisi en fazla 48 saat ile mutlaka sınırlandırılmalıdır (97, 98).

#### 4.2.3.2. Antibiyotik Seçimi

Öncelikle kişinin antibiyotiklere alerjisi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Akılcı antibiyotik kullanım kuralları göz önünde bulundurularak antimikrobiyal gerekliliğine karar verildiği durumlarda hastaya ve enfeksiyon kaynağına ait bazı özellikler göz önünde bulundurularak doğru ajan tercih edilmelidir. Enfeksiyonun derecesi, hastanın yaşı ve enfeksiyonla ilişkisi olan diğer hastalıkları, bir salgın olup olmaması, hastanede yatanlar için kateter varlığı, uzun süreli antibiyotik kullanımı etkili olan etkenler arasındadır (98, 41).

Tedavi seçiminde antibiyotiğin etki alanı, etki şiddeti, farmakokinetik özellikleri, bakterisid olması, zor ulaşılan dokulara geçişi, diğer ilaçlarla etkileşimi, yan etki potansi ve tedavinin maliyeti gibi antimikrobiyale ait özellikler önemli role sahiptirler. Tedavinin başarıya ulaşması için antibiyotik kullanımı ve seçimi kadar hastanın tedaviye uyumu da son derece önemlidir. Bu nedenle günde bir veya iki doz kullanımın yeterli olacağı ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, bazı makrolidler ve moksifloksasin, siprofloksasin gibi florokinolonlar sık tercih edilmektedirler (100).

Tüm antibiyotikler etkili olabilecek konsantrasyona ulaştığında enfeksiyonu önleyebilirler. Antibiyotiğin yapısı, polarite derecesi, plazma proteinleriyle bağ yapma oranı ve süresi gibi özelliklerinin yanında vasküler özellikler ilacın plazmadan vücut sıvılarına ve dokulara dağılmasında etki ederler (32).

İlaçların vücutta ilk olarak işlendiği ve etki gösterebilecek hale getirildiği ve dağıtımının sağlandığı yer karaciğer organıdır. Karaciğer enzimleri ile direk olarak ya da etkili formuna dönüştürülerek vücudun çeşitli bölgelerinde aktivite gösterirler. Bu nedenle karaciğerde oluşabilecek bir hasar, enzim eksikliği ve yetmezlik durumunda ilaçların dozu ayarlanmalıdır. İlaçların atılımında ise major yolak böbrekler üzerindedir. İlaç kullanan kişilerde kan üre azotu (BUN) ve kreatin klerensi ölçümü yapılarak böbrek hasarı tespit edilmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır (100, 41).

#### **4.2.3.3. Antibiyotiklerin Duyarlılık Testleri**

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, bir antimikrobiyal ajanın belli bir bakteri türüne karşı *in-vitro* etkinliğini saptamak amacıyla uygulanan testlerdir. Klinikte antimikrobiyal tedavinin, duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre belirlenmesi esastır. Ancak bazı durumlarda ajanın üremesi ve duyarlılığının belirlenmesi beklenmeden ampirik tedavi protokolleri uygulanabilmektedir. (102).

Difüzyon testleri:

- Disk difüzyon testi: Bu testin temeli, kağıt disklere emdirilen antibiyotiğin, duyarlılığı araştırılan organizmanın ekildiği besiyerine difüze olmasıdır.
- E-test: Günümüzde katı besiyerinde difüzyon yoluyla MİK değerlerinin saptanmasına olanak sağlayan yöntemdir (102).

Dilüsyon testleri:

- Tüp dilüsyon: Bu yöntemde besiyeri olarak katyon eklenmiş Mueller-Hinton buyyon kullanılır.
- Agar dilüsyon: Tüp dilüsyonla arasındaki tek fark antibiyotik sulandırmanın agar içine konması ve petri plaklarına dökülmesidir (101, 103).

#### 4.2.3.4. Uygulama Yolu

Parenteral antibiyotikler yeterli kan seviyesini sağlamak için ciddi enfeksiyonlarda seçilmelidir. IV tedavi hipotansif, defektif hemostazlı ve trombositopenik hastalarda kullanılmalıdır. IM tedavi bazı sefalosporinler, prokain penisilin ve aminoglikozid uygulanacağı zaman seçilebilir. Çoğu zaman yatan hastalarda intravenöz uygulama tercih edilir, fakat bu hastaların büyük bölümünde oral tedavi başarı sağlamaktadır. Komplike olmayan piyelonefrit, infeksiyöz bakteriyel enterokolit, KOAH'ın akut alevlenmesi ya da risk faktörü olmayan hastalarda oral yol tercih edilebilmektedir (96).

Yüksek düzeyde konsantrasyon gereken bazı enfeksiyonlarda ve yukarıda bahsedilen hastalıkların varlığında intravenöz uygulama tercih edilmelidir. Meningokoksemi, miyoperikardit, endokardit, epiglotit, bakteriyel enfeksiyonun özel bir yerleşim gösterdiği menenjit, derin boyun enfeksiyonu, mediastinit, nekrotizan fasiit ve septik tromboflebit gibi durumlarda intravenöz yolla uygulanmalıdır. Gastrointestinal sistem bozukluklarında bulantı ve kusmaya yol açan enfeksiyon durumunun varlığında oral yol tercih edilemez (105).

#### 4.2.3.5. İdeal Antibiyotiğin Özellikleri

İdeal bir antibiyotik şu özelliklere sahip olmalıdır:

- Bakterisid etki göstermelidir.
- Oral yolla verilebilmelidir.
- Etki spektrumu dar olmamalıdır.
- Tedavi gücü yüksek olmalıdır
- Diğer ilaçlarla uyumlu olmalıdır.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermemelidir.
- Direnç gelişimi hızlı ve kolay olmamalıdır.
- Vücut sıvılarını etkilememelidir.
- Etkisi kısa sürede başlayıp uzun süre sürmelidir.
- Maliyeti yüksek olmamalıdır (104, 97).

#### **4.2.3.6. Antimikrobiğin Başarılı Olmaması**

Antibiyotik tedavisi ilacın etkisiz kalması, direnç gelişimi, patojenin mutasyonu, hastanın uyumsuzluğu, vücut dirençsizliği gibi hastadan ya da ilaçtan kaynaklı pek çok sebepten başarısız olabilmektedir. Bu durumlarda klinisyen daha geniş spektrumu olan başka bir ajana geçme eğilimindedir. Genellikle yanlış olan bu karar durumu ciddi olan hastalarda tercih edilebilir bir seçenektir. Bu hasta grubu dışındaki durumlarda öncelikle enfeksiyon kaynağının doğru tespit edildiği araştırılmalıdır. Teşhis tam olarak belirlenip kaynak saptandıktan sonra uygun antibiyotik seçimine yönelmek gerekmektedir (32 ,96).

#### **4.2.4. Özel Hasta Grupları**

##### **4.2.4.1. Gebelerde Antibiyotik Kullanımı**

Antibakteriyel tedavisinde en önemli ve kısıtlayıcı durumlardan biri hamilelik durumudur. Antibiyotik tercihinde ilacın anneye vereceği zararın yanında fetüs üzerinde olası yan etkileri de çok dikkat gerektirmektedir. Yapılan çalışmalar çok geniş kapsamlı olmasa da kullanımı kısmen güvenli sayılabilecek penisilinler ( $\beta$ -laktamaz inhibitörü eklenenler), eritromisin, azitromisin, sefalosporinler, aztreonam, klindamisin ve metronidazol gibi antibiyotikler gebelerde gerekli durumlarda kullanılabilirler. Yenidoğanda kernikterus gelişebileceği için son trimestrinde sülfonamidler ve kotrimoksazol tercih edilmemelidir. Yenidoğanda “gri bebek” sendromuna yol açabilme tehlikesi nedeniyle son dönemde klorafenikol kullanılmamalıdır. Eğer preeklamsi tanısı varsa kullanımı çok gerekli olmadığı sürece aminoglikozidlerden uzak durulmalı, kullanımı kesin gerekli bir durum mevcut ise serum düzeyleri dikkatle takip edilmelidir. Fluorokinolonların malformasyon etkilerinden kaynaklanan dişlerdeki ve gelişmekte olan kıkırdaklarda olumsuz etkilerinden dolayı gebelerde kesinlikle tercih edilmemelidir. Tetrasiklinler diş ve kemik gelişimini bozduklarından gebelerde kullanılmamalıdır (106, 107, 108).

#### 4.2.4.2.Yaşıllarda Antibiyotik Kullanımı

Yaşlanmayla birlikte vücutta meydana gelen değişiklikler sonucu homeostasis bozulur. Organ sistemlerinde ve hücrelerinde meydana gelen fonksiyon kayıplarının bir sonucu da, yaşlıların enfeksiyon etkenlerine karşı dirençlerinin düşmesidir (109, 110).

Beslenmede görülen eksiklikler immün cevabın oluşmasını kötü yönde etkilemektedir. Yaşıllarda enfeksiyon belirtileri gençlerden farklı olarak gözden kaçabilmektedir. Enfeksiyonun en önemli belirtileri ateş, titreme, terleme gözlenmeyebilir. En yaygın karşılaşılan enfeksiyon hastalıkları, idrar yolları, solunum yolları, cilt ve GİS kaynaklı olanlardır (111).

Yaşıllarda antibiyotik kullanırken farmakokinetik değişikliklerin olduğu unutulmamalıdır. GİS salgıları ve fonksiyonlarında azalma olsa da emilim değişiklik göstermez. Yaşlı hastalarda ilaçların dağılımı kardiyak debideki azalma, vücuttaki kas ve yağ oranının değişmesi nedeniyle gençlerden farklıdır (110, 112).

Yaşlanmayla birlikte hepatik metabolizmada gerilemeler gözlenir. Bu durumun varlığında karaciğerde metabolize olan ilaçların kan seviyelerinde aşırı artış gözlenebilir. Karaciğerde metabolize olan ilaçlar için karaciğerin sağlamlığı ve safra yollarının açıklığı büyük öneme sahiptir. Böbrek fonksiyonları 35 yaş sonrasında glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyondaki azalma edeniyle yılda ortalama %1 geriler. Özellikle böbreklerden atılan ve nefrotoksik olan ilaçlarda böbrek fonksiyonlarının bilinmesi büyük önem taşımaktadır (110, 111).

Antibiyotiklere bağlı toksik etkiler arasında en ciddi olanlar nefro ve ototoksisiteye yol açanlardır. INH ve nitrofurantoin periferik nöropatlilere florokinolonlar baş ağrısı ve psşik bozukluklara, siprofloksasin, perfloksasin ve beta-laktamlar konvülsif krizlere yol açabilmektedirler (110).

#### 4.2.4.3.Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı

Pediyatrik yaş grubunda enfeksiyonların erişkin insanlardan bazı farkları vardır. 6 yaşına kadar çocuklar sık enfeksiyon geçirirler. Bu enfeksiyonların büyük bölümü viral kaynaklıdır. Bu nedenle kaynağın ayırt edilmesindeki zorluklar nedeniyle çok antibiyotik kullanılmaktadır (115).

Yaşa göre aynı hastalığın klinik görünümü ve etkeni farklı olabilir. Yenidoğanda pnömoninin klasik bulguları yoktur ve etken B grubu streptokok olabilir. Yaş küçüldükçe vücut savunma sisteminde de bazı yetersizlikler olur. Bu hastalarda ilaç dağılımının yaşa ve vücut yüzölçümüne göre farklılık gösterebileceği bilinmelidir (116). Bu farklılıklara karşın pediyatrik hastalarda kullanılan antibiyotiklerden de etkin olması ve yan etkisi az olması beklenir. Yetişkinlerde 1985 yılında kullanıma başlanan imipenem çocuklarda kistik fibroz ve diğer ağır enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (113).

Çocuklarda yapılan çalışma ile meropenem ile seftriakson ve sefotaksim menenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, septisemi hastalıkları için karşılaştırılmış ve etkinlikleri benzer bulunmuştur. Bu çalışmalarda meropenem kullanan hastalarda imipenem benzeri nörotoksisite gözlemlenmiştir. Kistik fibrozda ve febril nütropeniye kısıtlı çalışma olsa da meropenem ve vankosin etkindir (114).

#### 4.2.5.Antibiyoiklerin *İn-Vitro* Parametreleri

Bakterilerde antimikrobik ilaçlara karşı artan direnç, birçok enfeksiyonun tedavisinde güçlükler yaratmaktadır. Son yıllara değin bir antibiyotiğin etkinliği, klinik olarak ulaşılan konsantrasyon dikkate alınmadan, belirli bakteriler karşısında *in-vitro* koşullarda minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) ölçülerek belirlenmekteydi. *İn-vivo* etkinliği ölçmek için en iyi yol, *in-vivo* bakteriyolojik yanıtın ölçülmesidir, ancak sadece otitis media, sinüzit ve menenjit gibi belirli enfeksiyonlarda buna olanak vardır (117, 118).

Son 10-15 yıldır farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) parametreler ile bakteriyolojik ve klinik yanıt arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması sonucu artık *in-vitro* etkinliği *in-vivo* etkinlik ile ilişkilendirmek olanaklı hale gelmiştir (119, 120).

#### **4.2.5.1.Farmakokinetik (PK)**

Farmakokinetik parametreler; antibiyotığın zaman içindeki serum konsantrasyonunu ve enfeksiyon yerine penetrasyonunu belirtir. Absorbsiyon, biyoyararlanım, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve eliminasyon kavramları ile alakalıdır (118, 120).

#### **4.2.5.2.Farmakodinamik (PD)**

Serum konsantrasyonu, ilacın farmakolojisi ve toksikolojisi arasındaki ilişkiyi, ayrıca bakterinin duyarlılığını, öldürme ve kalıcı etkilerini (post antibiyotik etki) tanımlamaktadır (118).

#### **4.2.5.3.Post Antibiyotik Etki (PAE)**

Post antibiyotik etki *in-vitro* ve *in-vivo* olarak gözlenebilir. Bu ikisi farklıdır ve bu nedenle dikkatli yorumlanmalıdır. *In-vitro* PAE ilacın enfeksiyon kaynağı ile temasından sonra üremesinin durduğu süre ile belirtilirken *in-vivo* PAE ise patojenin üremesi durdurulduktan sonra tekrar üremesi ve sayısının 1 log<sub>10</sub> artmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle, *in-vivo* PAE'nin içinde, MİK'in altındaki konsantrasyonların etkileri de yer almaktadır (121).

Antibiyotikler, bakterilere karşı gösterdikleri etki yönünden iki gruba ayrılabilir. Bazı antibiyotikler zamana bağlı etki göstermektedir; öldürme etkileri MİK'lerinin düşük ama sık dozlarında en üst düzeye ulaşır. Daha yüksek ilaç dozları öldürmede artış sağlamaz (117).



#### 4.2.5.4.Mutant Önleme Konsantrasyonu (MÖK)

Son zamanlarda bazı araştırıcılar antibiyotikler için direnci engelleyecek bir yol önermektedir. Mutant önleme konsantrasyonu, *in-vitro* olarak, yoğun bir bakteri inokulumunda dirençli kolonilerin oluşmasını engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır (117, 122).

#### 4.2.6.Rezistans (Direnç) Oluşumu

Antibiyotiklerin keşfi ile birlikte bakterilerin bu ilaçlara karşı direnç kazanabileceği ve gerekli önlemlerin alınmaması durumunda mevcut antibiyotiklerin etkisini kaybedeceği, dolayısıyla insanlığın antibiyotik öncesi dönemle yeniden karşılaşabileceği öngörülmüştür. Alexander Fleming, 1945 yılında Nobel ödülünü alırken yaptığı konuşmasında, “bakterilerin yetersiz dozlarda penisiline belirli bir süre maruz kalmaları durumunda penisilin direnci kazanacaklarını söylemiştir. Bu öngörü gerçeklik kazanmış ve kullanılmakta olan birçok antibiyotik bugün etkisiz kalmıştır. Klasik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen yeni enfeksiyonlar tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalitenin sebebi haline gelmiştir (124, 125).

Antibiyotik tedavisinde dirençli suşların ortaya çıkması ve bu nedenle tedavinin başarısız olması sık karşılaşılan ve doğal karşılanan durulardır. Bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yetisi direnç olarak tanımlanır (123).

Bir türün bütün suşlarının bazı antibiyotiklerden etkilenmemesi “intrinsik direnç”, olarak ifade edilmektedir. Kazanılmış direnç, doğal olarak antibiyotiklere duyarlı olan bakterilerin çeşitli yollarla antibiyotiklerden etkilenmemeleridir. Belli bir ilaca karşı dirençli olan mikroorganizmaların, aynı veya benzer mekanizma ile etki eden diğer ilaçlara karşıda direnç göstermesi de çapraz direnç olarak tanımlanır (124, 125).

#### 4.2.6.1. Direnç Oluşum Mekanizmaları

Direnç gelişimi bakterilerde doğal olarak oluşabileceği gibi kazanılmış direnç de gelişebilmektedir. Bu direnç gelişimi antibiyotiğin doğasına, hedef bölgeye, bakteri türüne ve direnç plazmidi varlığına veya kromozomal mutasyona bağlı olarak oluşabilmektedir.

Antibiyotiğin hedefi olan molekülün değişmesinden kaynaklı direnç; antibiyotiğin etki mekanizması ne olursa olsun temel olarak etkisi, bakteride bulunan belirli moleküllerle birleşmesine ve onların fonksiyonlarını engelleme veya yapısını bozmaya dayanmaktadır. Eğer bu moleküller defalarca kromozomal mutasyon geçirirse antibiyotiğin afinitesi azalması sonucu mikroorganizma üremesi devam edebilmektedir (126).

Hücre duvarı geçirgenliğinin azalmasından kaynaklanan direnç; bakterilerin salgıladığı ekzopolisakkaritler ve bakteri kapsülü, ortamın pH ve iyonik durumuyla ilişkili olarak antibiyotiklerin hücre içine girmesini önleyebilir. Bu direnç oluşumu daha çok gram negatif bakterilerdeki antibiyotik geçirgenliğiyle ilgilidir (127).

Antibiyotiğin enzimatik yıkımından kaynaklanan direnç; Bir bakterinin oluşturduğu enzimle antibiyotiğin etkinliğini yok etmesi ilk kez 1964 yılında *S.aureus* suşunun penisilini inaktive eden bir enzim olan penisilinaz üretmesiyle ortaya çıkmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere genellikle etkisizdirler. Fakat sefalosporinlerin gösterdiği bu direnç mutlak değildir (128).

Değişik metabolik yolların gelişmesine bağlı direnç; stafilokoklar tarafından ortamda Ca ve Mg konsantrasyonu belirli düzeylerde olduğunda üretilen ve direnç oluşturan bu PBP'ler bakterilerin küçük bir kısmı tarafından oluşturulur (127).

### 4.3. Daptomisin

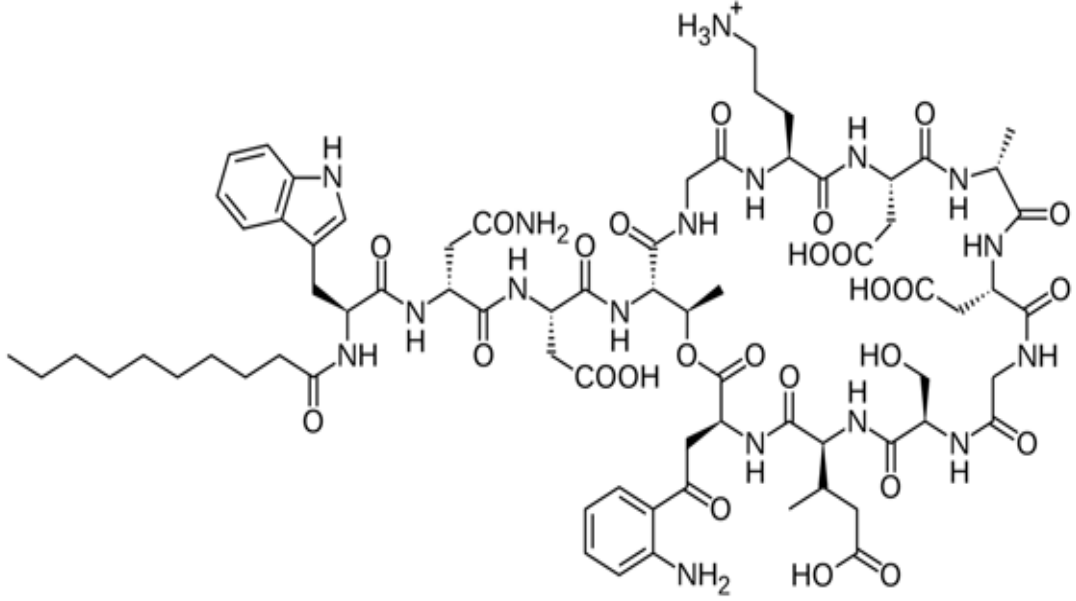
Gram pozitif patojen kaynaklı enfeksiyonların artışı ve antibiyotik dirençli olan bakteri suşlarındaki artış yeni kuşak antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır (1). Daptomisin *Streptomyces roseosporus* adlı bakteri tarafından üretilen doğal bir fermentasyon ürünüdür (2). Daptomisin ilk defa 1980'lerin başında Eli Lilly ve şirketi tarafından keşfedilmiştir. Orijinal ismi deptomisin olmasına rağmen streptomisin gibi benzer okunuşu olan ajanlarla olası karışıklık endişesi isminin daptomisin olarak değiştirilmesine yol açmıştır (3, 129).

Son raporlar avrupadaki *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının % 25'den fazlasının metsiline dirençli *Staphylococcus aureus* kaynaklı olduğunu gösteriyor ve bu izole edilenlerin çoğunluğu ilave antibiyotiklere dirençlidir. Metsilin'e dirençli *S.aureus* insidansı ülkeden ülkeye göre büyük ölçüde değişkenlik gösterir (130). Oluşan bu direnç göz ardı edilemez düzeyde bir sağlık sorunudur ve direnç karşısında tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır, klinik kullanıma yakın zamanda dahil olan siklik lipopeptid sınıfının tek temsilcisi daptomisin direnç karşısında vankomisininden daha güçlü ve güvenilirdir (131, 132).

Metsiline dirençli *S.aureus* üzerinde vankomisin efektif bir antibiyotiktir. Ancak vankomisin kullanımının atması duyarlılığı azalmış izolatların artmasına yol açmıştır. Bugüne kadar Amerika'da 3 farklı vankomisin dirençli *S.aureus* suşu izole edilmiştir, bunların ikisi vankomisin tedavisi almayan hastalardan izole edilmiştir, dolayısıyla yeni potansiyel MRSA aktivitesi güçlü antimikrobiyal ajanların ihtiyacı doğmuştur (133, 134). Lipopeptitler ve glikopeptitler gibi birçok antibiyotik sınıfında kompleks kimyasal yapılarından dolayı geniş sistematik değişikliklere karşı direnmiştir ancak hassas analitik metotlar ve izolasyon tekniklerinin kullanılabilirliğindeki artış ile şimdi onları modifiye etmek daha mümkündür (9).

### 4.3.1. Daptomisinin yapısı

Lipofilik bir kuyruk ve hidrofilik bir baş kısımdan oluşan 13 aminoasit üyeli siklik bir lipopeptit yapıdaki Daptomisin birçok antibiyotiğe duyarlı ve dirençli suşlar dahil gram pozitif organizmaların çoğuna karşı güçlü bakterisidal etki gösterir (16).



Şekil 4.3.1. Daptomisinin kimyasal yapısı

### 4.3.2. Daptomisin Etki Mekanizması

Daptomisin diğer antibiyotiklerden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir (2). Daptomisinin hidrofilik kuyruk kısmı kalsiyum iyonuyla bağlantılı şekilde gram pozitif bakterilerin hücre membranına geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Daha sonra membranda oluşan potasyum kanallarından dışarı potasyum çıkışı olur ve hücre depolarize olur. Depolarizasyonu DNA, RNA ve protein sentezinin bloke olması takip eder ve sonuçta bakteri hücresi ölür (5, 131).

Daptomisin oldukça kısa sürede bakterisidal aktivite gösterip, konsantrasyonla oratılı antimikrobiyal etki gösterir. Daptomisinin birbaşka üstün özelliği de gelişme ve dinlenme safhalarındaki her iki bakteri türüne karşı etkinlik göstermesidir (8, 22).

Daptomisin dekanoil yan zincirli eşsiz siklopeptit yapısı sayesinde hem metsiline dirençli *S.aureus* hem de metsiline duyarlı *S. aureus* türlerinin her ikisi üzerinde de bir saatten kısa sürede %99,9'dan fazlasını öldürmesiyle bakterisidal etki oldukça hızlıdır. Bu hızlı hücre ölümü hızlı bakteriyel hücre lizisi ile sonuçlanmaz. Yapılan çalışmalarda metsilin dirençli *S.auresu* ve metsilin duyarlı *S.aureus* türlerinin yüksek yoğunlukta bulunduğu sabit faz kültürüne karşı da 24 saatte % 99,9 oranında suşları öldürerek bakterisidal etki sağlamıştır (1, 135).

#### **4.3.3. Daptomisin'in Farmakokinetik Özellikleri**

Daptomisin 8, 9 saat gibi diğer antibiyotiklere oranla nispeten uzun bir yarı ömre sahiptir. Bundan dolayı günde bir defa dozlama için uygundur. Daptomisin %92 oranında plazma proteinlerine özellikle de albumine bağlanır. Ancak bakteri membranını ile geri dönüşümsüz şekilde bağ yaptığı için plazma proteinleriyle yaptığı bağ zayıftır. Bu nedenle plazma proteinlerine bağlanma özelliği gösteren diğer antibiyotiklerden çok daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir (9, 10).

Ayrıca daptomisin postantibiyotik etkiye de sahiptir. Bu etki yapılan çalışmalarda ortalama 5 saat olarak bildirilmiştir. Bunun yanında *S.aureus* ve *S.epidermidis* gibi bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm tabakaya yüksek düzeyde bağlanma özelliği tedavinin etkinliğini artıran başka bir özelliğidir.(7, 27).

Daptomisin konsantrasyona bağımlı olarak oldukça uzun bir post antibiyotik etkiye sahiptir ve bu etki fizyolojik konsantrasyonlarda serbest kalsiyum varlığında *S.aureus* ve *E.faecalis* karşısında 6 saatten daha uzun sürer (136).

#### **4.3.4. Daptomisin'in Klinik Kullanımı**

İnsan vücudunda deri ve membranların doğal florasında ve doğal yaşam alanlarında da bulunan başta *S.aureus* olmak üzere anaerob bakterilerin sebep olduğu endojen kaynaklı enfeksiyonlar genelde abdominal, pelvik, solunum sistemi ile deri ve yumuşak dokuda meydana gelir. Deri ve yumuşak dokuda oluşan enfeksiyonlar

bazen komplike olmayan şekilde ortaya çıkarken bazen komplike yapıdadır ve yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşabilmektedir. Bu nedenle etkin bir yöntemle tedavi edilmelidir (13, 14).

Daptomisin ana kullanım alanı gram pozitif patojenlerden kaynaklı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonudur. Daptomisin aerobik ve anaerobik gram pozitif suşlar üzerinde yüksek düzeyde aktivite gösterir. Etki ettiği gram pozitif suşlar stafilokoklar (MRSA, VISA, VRSA), enterokoklar (VRE'ları da içeren *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*) ve streptokoklar (Penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus Agalactiae*, *dysgalactiae equisimilis*) olarak belirtilmiştir (11, 12). Amerika ve Avrupa için de durum benzerlik gösterir ana kullanım alanı bu Ülkeler için de gram pozitif suşların neden olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (137, 138).

Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 2003 yılında, sağ kalp endokarditini de içeren *S.aureus* bakteriyemisinde ise 2006 yılında onay almıştır.(15, 139) Amerika'da metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* ile ilişkili deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde yakın zamanda onay almıştır (16, 17).

Kemik ve eklem enfeksiyonlarının tedavisinde daptomisin kullanımını oldukça düşüktür. Klinik araştırmalar olmamasına karşın in vitro deneyler kemik dokusuna iyi geçebildiğini göstermektedir. Diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen ve kaynağı MRSA olan 10 kemik ve eklem İnfeksiyonunda başarıları %90 seviyelerindedir (15). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* gibi pek çok antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların yol açtığı hastalıklar sonuca ulaşmada çeşitli engeller çıkarabilmektedir. Vankomisin bu dirençli patojenlerin yol açtığı hastalıklarda çok tercih edilmesi direnç gelişiminde rol oynamıştır (7, 18).

Son yıllarda ise en fazla tercih edilen ajanlardan aminoglikozidler dışında tigesiklin ve linezolid tedaviye girmiştir. Teikoplanin vankomisin yerine sıklıkla tercih edilen bir aminoglikozittir (20, 21). Fakat sık kullanılması sonrasında özellikle

koagülaz negatif stafilokok suşlarında MİK değerinin artması kullanımı kısıtlayıcı olmuştur. Linezolid son yıllarda MRSA suşlarına karşı yaygın olarak tercih edilen oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir. Daptomisin ise lipopeptid grubunda yer alan ve MRSA karşısında son yıllarda oldukça etkin olan bir seçenektir. Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu bakteriyemi, sağ kalp infektif endokarditi hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada daptomisine çok düşük miktarda (%0,4) gelişen direnç ve tedavi süresinin alternatiflerine kıyasla oldukça kısılması (4-7 gün) sıklıkla tercih edilme sebeplerinin başında gelmektedir (22, 23).

Daptomisin hem metsiline duyarlı suşların hem de metsiline dirençli suşların neden olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında penisilinaza dirençli penisilin (PDP) ve vankomisin faz 3 çalışmasında karşılaştırılmıştır, toplam 1092 hasta üzerinden yürütülen çalışmada MRSA kaynaklı kısım üzerinde vankomisin ile %69 başarıya oranla daptomisin %75 başarı sağlamış, MSSA suşlarında ise penisilinaza dirençli penisilin ve vankomisin, daptomisin ile aynı oranda başarı sağlamıştır. Ancak daptomisin hem vankomisine hem de PDP'e göre daha kısa sürede sonuca ulaşmış ve MİK değeri düşüktür (133,140). Yine ülkemizde 111 MRSA suşu üzerinde yapılan çalışmada tamamının daptomisine duyarlı ve etki oranının %100 olduğu belirtilmiştir (141).

Endokarditte daptomisin kullanımının etkileri hayvanlar üzerindeki deneyde araştırılmıştır. *S.aureus* suşlarının yoğun düzeyde bulunduğu endokarditli hayvan deneklerde daptomisin ile kloksasilin ve vankomisin ile karşılaştırılmış daptomisin daha yüksek bakteri öldürme etkisi gösterdiği, bununla birlikte kalp dokusundaki lezyonlarda iyi bir dağılım ve yüksek geçiş oranı sağladığı görülmüştür (8, 22).

Daptomisin etkinliğinin nütropenik hastalarda saptanması nedeniyle hematolojik maligniteli 43 hasta ile çalışma gerçekleştirilmiş ve bunların 21 tanesinde nütropeni vardır. Bu hastalardan daha önce gram-pozitif mikroorganizmalara etkili bir ilaç kullanmamış ilk olarak daptomisin tedavisi alan 12 hastanın tamamında iyileşme sağlanmıştır. Diğer antibiyotiklerle tedavi denenmiş

fakat sonuç alınamamış olan 28 hastada ise 21 hastada sonuç olumludur. Enfeksiyon tipine göre daptomisin başarısı bakteriyemili hastalarda %83 yumuşak doku enfeksiyonlularda %81, ampririk tedavi başlanan hastalarda %100 olduğu tespit edilmiştir. Ateşli nütropenik hastalarda gram-pozitif mikroorganizmalar bakteriyel enfeksiyonların çoğunun nedenidir. Bu hasta gruplarında etki gücü yüksek ve geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmektedir. Daptomisin nütropenili olan ve olmayan kanser hastalarında güvenle kullanılabilir (142, 143).

Eli Lilly tarafından gerçekleştirilen daptomisin orijinal faz 2 çalışmaları 2 mg/kg dozla tedavi edilen deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar ve 3 mg/kg dozla tedavi edilen bakteriyemili hastaları içermektedir. Her iki çalışmada daptomisinle tedaviye olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür. Toplam 285 hastaya daptomisin ya da konvensiyonel tedavi verilmiştir. Sonuçta konvensiyonel tedavi alan 39 değerlendirilebilir hastanın 37'sinde (%94,9) iyileşmeye kıyasla daptomisin ile tedavi edilen 30 değerlendirilebilir hastanın 29 tanesinde (%96,6) deri ya da yumuşak doku enfeksiyonunda iyileşme ya da klinik açıdan ilerleme sağlanmıştır. Bakteriyojik iyileştirmede benzer sonuçlar belgelenmiştir (18).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda daptomisin etkinliğini ölçmek amacıyla MRSA suşu izole edilen 67 hasta ile çalışılmış ve bunların 24'ü yoğun bakım kökenlidir. Tüm suşlar teikoplanin, linezolid ve daptomisine duyarlı bulunmuş sadece 1'i vankomisine orta duyarlı bulunmuştur. Çalışmada MİK değerlerine bakıldığında, daptomisin vankomisine göre 8, teikoplanine göre 16, linezolide göre 4 kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir (144, 145).

Ayrıca daptomisin özellikle MRSA ve VRE kaynaklı gram pozitif insan patojenlerinin büyük bölümüne karşı yüksek bakterisid etki göstermesinden dolayı lokal yolla uygulama için iyi bir adaydır. Lokal uygulamanın özellikle dirençli suşlardan kaynaklanan kas-iskelet enfeksiyonlarında etki potansiyeli oldukça yüksektir. Bu uygulama metodu yalnızca birkaç in-vivo ve in-vitro hayvan deneyi bulunan az sayıda çalışmanın olduğu bir alandır. Yayınlanmış çalışmalarda



daptomisin ya polimetilakrilat gibi biyolojik olarak parçalanabilen ya da parçalanamayan bir materyal ile karışım halinde uygulanmıştır (146, 147).

Tablo 4.3.4. Daptomisinin ana endikasyonları için yaşa göre kullanım dozları (29, 30).

Yaş grubu	KDYE enfek için dozlama(mg/kg)	Bakteriyemi için dozlama (mg/kg)
Yetişkin ( $\geq 18$ yaş)	4 mg/kg/gün (14 güne kadar)	6 mg/kg/gün (2-6 hafta)
Pediyatrik (12-17 yaş)	5 mg/kg/gün (14 güne kadar)	
Pediyatrik (7-11 yaş)	7 mg/kg/gün (14 güne kadar)	
Pediyatrik (2-6 yaş)	9 mg/kg/gün(14 güne kadar)	
Pediyatrik (1-2 yaş)	10 mg/kg/gün(14 güne kadar)	

#### 4.3.5. Daptomisinin Yan Etkileri

Daptomisinin yan etkileri incelendiğinde ılımlı advers etkilere sahip ve bu etkilerin tolere edilebilir olduğu görülmektedir. Çalışmalarda en çok rastlanılan olaylar konstipasyon ilk sırada olmak üzere genel olarak gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri olan diyare, bulantı, kusmadır (17, 24). Bunların dışında deride döküntü, baş dönmesi, dispne, baş ağrısı, lokal reaksiyon, hipotansiyon, hipokalemi, artralji, periferik ödem ve renal bozukluklar diğer bildirilen yan etkileri arasındadır (148, 149).

Prelinik analizlerde en belirgin etki dozla orantılı iskelet sistemi toksisitesidir (150). Daha az rastlanmakla birlikte miyopati daptomisinin primer yan etkisidir. Bu yan etki kas ağrısı, kas güçsüzlüğü ve kreatin kinaz artışı ile karakterizedir (27). Daptomisin uygulaması başladıktan sonra 7-12 günlerinde kas gücünde azalma, miyalji ve kreatin kinaz seviyesinin arttığı fakat tedavinin sonlandırılmasıyla bu etkiler yok olmuştur. Bununla birlikte geri dönüşümlü paralizlere de yol açabilmektedir (17).

Yapılan çalışmalar gebelikte kullanım için yeterli bilgi sunmasa da hayvanlar üzerindeki çalışmalar gebelik kategorisinin B olduğunu göstermektedir. Yan etki düzeyinin düşük ve ılımlı olmasıyla güvenli bir ajan olarak görülmesine rağmen kontrol edilmesi gerekmektedir (17, 27).

Daptomisin kaslar üzerindeki toksik etkiler geri dönüşümlü olmasına rağmen beraberinde 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitör etkisi olan bir ilacın kullanılması eğer hastada böbrek yetmezliği mevcut ise artış gösterebilir. Seyrek olarak rastlansa da daptomisin kullanıma bağlı rabdomiyoz oluşma riski mevcuttur (27, 151).

2 pilot faz 3 çalışmada deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tedavisinde daptomisin iyi tolere edilmiştir. Advers etki meydana gelme sıklığı ve dağılımı daptomisin alan hastalar ve karşılaştırma antibiyotiği verilen hastalar için benzer olarak bulunmuştur. Karşılaştırma antibiyotiği verilen hastaların %21'inde ve daptomisin tedavisi alan hastaların %18'inde bir ya da daha fazla ilaçla alakalı yan etki gözlenmiştir. Bu etkilerin en sık görüleni gastrointestinal sistem bozuklukları, enjeksiyon yeri reaksiyonu ve baş ağrısı olmuştur. Hastaların %2,8'inde tedaviye devam edilememiştir. Günlük çoklu doz daptomisin çalışmasının erken evresinde daptomisinle ilişkili potansiyel kas toksisitesi rapor edildiği gibi, tedavi süresince kreatin fosfokinaz seviyesi sık sık izlenmiştir (18, 148).

1999 öncesinde yapılan çalışmalarda daptomisin 12 saatte bir 3 mg/kg ve 4 mg/kg dozları kullanılmıştır. Faz 1 çalışmasında yüksek doz kullanılan 5 kişiden ikisinde serum kreatin fosfokinaz seviyesi normal limitlerin 10 kattan fazla yükselmesi ekstremitelerde güçsüzlük, zayıflama ve miyalji içeren miyopati gözlenmiştir. Bu bulgular doz başlangıcının 7 ve 11'inci günlerinden sonra görülmüştür ve ilaç tedavisi kesildikten sonra günler içerisinde tamamen düzelmiştir. 12 saatte bir 3 mg/kg doz verilen hastada asemptomatik şekilde serum kreatinin fosfokinaz seviyesi normal sınırların 5 katına kadar yükseldiği bulunmuştur. Tedavi kesildikten sonra normal seviyelere dönmüştür (152, 153).

Hayvan üzerinde yapılan deneyler iskelet kaslarına özel miyopati olduğunu göstermiştir. İskelet kaslarındaki miyopati yüksek dozlardaki inflamasyonun neden olduğu minimal dejenerasyon ile ilişkilidir; inflamasyon kas hasarına katkı yapmamıştır, fibrozsuz rejenerasyon vardır (18, 148).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu için yapılan faz3 çalışmada daptomisin ile ilişkili yan etki insidansı yerine kullanılan diğer antibiyotiklerden kayda değer bir fark olmadığı görülmüştür. Kreatinin fosfokinaz seviyesindeki yükselme kontrol grubunda %1,8'e karşın daptomisin alan hastalarda %2,8 olduğu görülmüştür. Yine de erken çalışmalarda belirlenmiş toksisite etkileri dikkate alındığında serum kreatin fosfokinaz seviyesi ve miyopatinin semptomları için hastalar haftalarca izlenmelidir. Daptomisin tedavisi serum kreatinin fosfokinaz seviyesi normalin 5 katından fazla yükseldiğinde kesilmelidir (134, 152).

#### **4.3.6. Daptomisin'in İlaç Etkileşimleri**

Daptomisin'in farklı antimikrobiyal ajanlarla birlikte kullanımına yönelik çalışmalar da mevcuttur. Özellikle en yaygın olarak enterokok suşlarına karşı kombine tedavi araştırmaları yoğunlaşmıştır (136,148). Enterokok kaynaklı enfeksiyonlarda aminoglikozit ve rifampisin, stafilokok kaynaklı durumlarda ise aminoglikozitlerle çalışmalar yapılmış ve antagonistik etki veya ilaçlar arasında olumsuz bir etkileşime görülmemiştir. Ancak bazı ilaç gruplarıyla kullanıldığında orta ve düşük düzeyde etkileşim gösterebilmektedir (28, 31).

Daptomisin ve NSAİİ grubu ilaçlar gibi nefrotoksik ilaçların veya glomerüler filtrasyon hızını azaltan ilaçların birlikte kullanılması daptomisin'in plazma konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Tam olarak nedensellik saptanamamış olsa da daptomisin'in böbrek yetmezliğinde rolü olduğu düşünülmektedir. Daptomisin plazma konsantrasyonu arttığında miyopati riski artabilir. Daha önceden böbrek yetmezliği bulunan hastalarda NSAİİ grubu ilacın kesilmesi tavsiye edilmektedir. Bu hastalarda serum kreatinfosfokinaz seviyesi takip edilmeli ve aşırı yükseldiği durumlarda tedavinin düzenlenmesi gerekmektedir (28).

Daptomisin ve miyopatiyle bağlantılı olduğu bilinen fibrik asit türevleri gibi diğer ilaçların birlikte kullanılmaları kas ve iskelet sistemi toksisitesi potansiyelinde ilave bir artışa neden olduğu düşünülmektedir. Daptomisine benzer şekilde fibrat grubu ilaç kullanan hastalarda zaman zaman miyopatinin kas ağrısı ve aşırı yükselmiş CPK düzeyleri ile ortaya çıktığı ve rabdomiyolizin de nadiren görüldüğü bildirilmiştir. Fibrat tedavisine daptomisin kullanım sürecinde ara verilebileceği göz önünde bulundurulması ve gerekli tetkiklerin yapılarak sonuç değerlendirilmesi yapılması gerektiği belirtilmektedir (29).

Daptomisin statinlerle birlikte kullanıldığında serum kreatin kinaz seviyesindeki artış kontrol edilmelidir, daptomisinin neden olduğu artışa statinler de katkı sağlayarak tedavinin durdurulmasına neden olabilecek seviyelere ulaşmasıyla sonuçlanabilmektedir. Daptomisin ile HMG-CoA Redüktaz inhibitörü olan statinlerin kullanımı miyopatiye neden olabilmektedir, bu nedenle kreatin kinaz seviyesi izlenmeli ve statinlerin kullanımına ara verilmesinin değerlendirilmelidir. Ancak statin kullanımına ara verilmesinin tehlikeli sonuçları olabileceğinden hastaların sürekli takip edilerek tedaviye devam edilmesi genellikle daha uygun olmaktadır (29, 30).

Daptomisinin PT 'nin bazı test reaktifleriyle etkileşerek protrombin zamanında suni olarak uzamaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu uzama in vitro şartlarda daptomisinin yüksek konsantrasyonlarında oldukça belirgindir. Bununla birlikte bu uzamanın kliniklerde kullanım sırasındaki önemi ve aPTT değerini değerlendirmek için en uygun zamanın belirsizliğini korumaktadır. Bu durum klinik kullanımda önemsiz kabul edilememektedir (29, 31).

Daptomisin ve tobramisin uygulaması sonrasında böbreklerdeki proksimal tübüler hücrelerin lizozomları içindeki fosfolipidleri ile etkileşime müdahale eder ve hem aminoglikozitlerin hem de daptomisinin böbreklerde tutulumunu engelleyerek birbirlerinin plazma konsantrasyonlarının düşmesine yol açtıkları tespit edilmiştir. Bu etki aminoglikozitlerin nefrotoksitesinde azalma sağlamalarının yanında plazma seviyesini de düşürerek etki kaybına da sebep olmaktadır. Tobramisin tek

başına uygulandığında ve kombinasyon içinde uygulandığında Cmax ve AUC değerlerinde sırasıyla %10.7 ve %6.6 azalma saptanmıştır (29,31).

Tablo 4.3.6. Daptomisin'in etkileşim gösterdiği ilaçlar ve mekanizmaları (28,29)

Etkileşim görülen ilaç	Etkileşim düzeyi	Etkileşim mekanizması
NSAİİ grubu ilaçlar	Orta dereceli	Glomerüler filtrasyon hızını azaltarak daptomisin'in nefrotoksik etkisini artırmaktadırlar.
Fibrat grubu ilaçlar	Orta dereceli	Miyopati oluşumu ve serum CPK düzeyindeki artışa katkı yapmaktadırlar.
Tobramisin	Minör düzeyde	Böbreklerdeki birikimi azalttığı ancak AUC ve Cmax değerlerinde düşüş yaptığı düşünülmektedir.
Statin grubu ilaçlar	Orta dereceli	Statinler gibi HMG-CoA Redüktaz inhibitörleriyle kullanımı miyopatiye neden olabilmektedir.
Varfarin	Minör düzeyde	Daptomisin'in protrombin zamanında suni olarak uzamaya neden olması varfarinle kullanımda tehlikeli olabilmektedir.

Sistemik antibiyotik tedavisi alan hastalarda tedaviyle yakın zamanda aşı uygulaması yapılması aşya karşı cevap oluşmasına ve istenilen koruma etkisinin sağlanamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle kolera aşısı uygulaması yapılacak hastalarda antibiyotik tedavisi kesildikten en az 14 gün sonra yapılması gerekmektedir. Aksi takdirde *Vibrio Cholerae* suşuna karşı antibakteriyel yanıt oluşur ve aşı etkinliği önlenir (29, 31).

#### 4.3.7. Daptomisin'in Kombine Kullanımı ve Sinerjistik Etki

Daptomisin'in farklı antimikrobiyal ajanlarla birlikte kullanımına yönelik çalışmalar da mevcuttur. Özellikle en yaygın olarak enterokok suşlarına karşı kombine tedavi araştırmaları yoğunlaşmıştır (26). Enterokok kaynaklı enfeksiyonlarda aminoglikozit ve rifampisin, stafilokok kaynaklı durumlarda ise aminoglikozitlerle sinerjistik etki kazandığı tespit edilmiştir (27, 31).

Agar–test taraması kullanılarak daptomisin ile rifampisin beraber kullanıldığı kombinasyon ile tedavi edilen vankomisin dirençli 18 enterokok isolatının 13’ünde sinerjistik etki görülmüştür. Ampisilin dirençli *Enterococcus faecium* izolatlarına karşı gentamisin ve daptomisinin kombinasyonundan oluşan tedavide olduğu gibi *E. faecium* ve *E. faecalis* karşısında ampisilin ve daptomisin kombinasyonu ile sinerjistik ya da artırıcı etki ispatlanmıştır. Bu çalışmalarda daptomisin ile diğer antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanımında herhangi bir antagonistik etkiye rastlanmamıştır (148, 154).

#### 4.3.8. Daptomisine Direnç Gelişimi

Daptomisine spontan direnç gelişimi nadiren rapor edilmiştir. *S.aureus* ve enterokok türlerinde daptomisin direnç gelişimi oldukça azdır. Hücre membranına tutunma oranının azalması daptomisin dirençli *S.aureus* oluşumunun nedenidir (7, 24). Bazı araştırmacılar daptomisini inhibitör konsantrasyonun altında içeren ortamlardan seri geçişleri sonrasında dirençli gelişen bakteri izolatları tanımlayabilmişlerdir. Şimdilik direnç gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda aşamalı olarak yüksek dozlarda daptomisine maruz kalan *S.pneumoniae*, *E.faecalis*, *E.faecium*, *S.aureus* direnç oranları için tercih edilmişlerdir. Ana suşlara oranla 8 ile 32 kat arasında daha fazla üreme olduğu saptanmıştır. Doğal olarak ortaya çıkan direnç sıklığı *S. Pneumoniae* için yüksek *S.aureus* için düşüktür (25).

Glikopeptitlerle aralarında çapraz direnç oluşabilmektedir, glikopeptitlerin minimum inhibitör konsantrasyonundaki artış daptomisinin MİK değerinin de yükselmesiyle sonuçlanmıştır. Bu gösteriyorki direnç gelişimi çok karmaşık bir tehlikedir ve aşılması oldukça güçtür (155). Direnç gelişimi in vivo olarak ilk defa 1991 yılında yapılan faz 2 çalışmaları ile rapor edilmiştir. Bakteriyemi veya endokardit ya da her ikisi için 32 hasta her 12 saatte 3 mg/kg daptomisin ile tedavi edilmiştir. Bir hasta tedavisi boyunca bakteriyemi geçirmiştir; bu hastaya daptomisinin MİK değerinde 8 kat artış meydana getiren bir organizma bulaşması ile oluştuğu belirlenmiştir (25, 156).

Çoğul antibiyotik dirençli gram pozitif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlar, tüm dünyada giderek artmaktadır. MRSA ve VRE suşları hastane enfeksiyonlarına neden olan en önemli bakterilerdir. Hastanede yatmakta olan hastalardan alınan örneklerden 118 VRE ve 111 MRSA olmak üzere 229 suş alınmış ve bu VRE suşlarından ikisi linezolide de dirençlidir. Daptomisin uygulaması sonucu elde edilen MİK değerleri değerlendirilmiş ve VRE suşları için MİK değeri 0,125-2 µg/ml MRSA suşları için MİK değeri 0.032-/1 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar daptomisinin VRE ve MRSA suşlarında etkin olduğunu ve direnç gelişiminin oldukça düşük kaldığını ortaya koymaktadır (155, 157).

Daptomisin ve linezolid ile yapılan çalışmada *S.aureus*'un neden olduğu bakteriyemi ve sağ kalp enfektif endokarditi olan hastalardan oluşan 260 MRSA suşu kullanılmış ve bunlardan yalnızca birinde daptomisin direnci bulunmuştur. Daptomisin etkinliği ülkemizde 111 MRSA suşu ile yapılan in vitro çalışmada %100 olarak tespit edilmiştir ve duyarlılık çok yüksek seviyededir (23, 141, 158).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında İstanbul ili Üsküdar ilçesi Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde yatarak tedavi alan hastalardan cinsiyet ve servis ayrımı gözetmeksizin 05.2013/06.2016 tarihleri arasında tedavisinde daptomisin yer alan hastaların dosyaları hastanede kullanılan HBYS (Hastane bilgi yönetim sistemi)'den ulaşılarak toplanmıştır. Daptomisin ve tedavide yer alan diğer ilaçlar arasındaki etkileşimleri incelemek amacıyla yapılan çalışmada hasta dosyası seçiminde tek kriter tedavinin daptomisin içermesi olup, cinsiyet ayrımı yapılmadan her yaş grubundan ve tüm yatan hasta servislerinden hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavisinde daptomisin bulunan 150 hasta dosyası çalışmamızda incelenmiştir. Hastaların demografik bilgilerinin yanısıra kronik rahatsızlıkları ve bu hastalıklar nedeniyle kullandığı ilaçlar ve hastanede yatış süresince kullanılan ilaçların tamamı kayıt altına alınmıştır. Birden fazla etken madde içeren kombinasyon ilaçlarında her bir etken madde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hasta dosyasında yer alan tüm ilaçlar arasından daptomisin ile eş zamanlı kullanılan tüm ilaçlar dikkate alınarak potansiyel ilaç etkileşimlerinin kontrolüne elektronik ortamda "Interaction Checker" programları Medscape, Micromedex, RxMediaPharma, drugs.com aracılığıyla bakılmıştır. Bu programların kullanılma sebepleri; etkileşimin derecesine ek olarak bu etkileşimlerin etki mekanizması ve vücuttaki seviyesinde değişikliğe sebep olduğu ve izlenmesi gereken faktörler hakkında da detay sunmasıdır. İlaçlar arası etkileşimler ortaya çıkan sonucun ciddiyetine göre; ciddi etkileşimler, anlamlı etkileşimler, orta derecede etkileşimler, kontrendike etkileşimler, minör etkileşimlerdir.



Tablo 5.1.İlaç etkileşimlerinin ciddiyetine göre sınıflandırılması

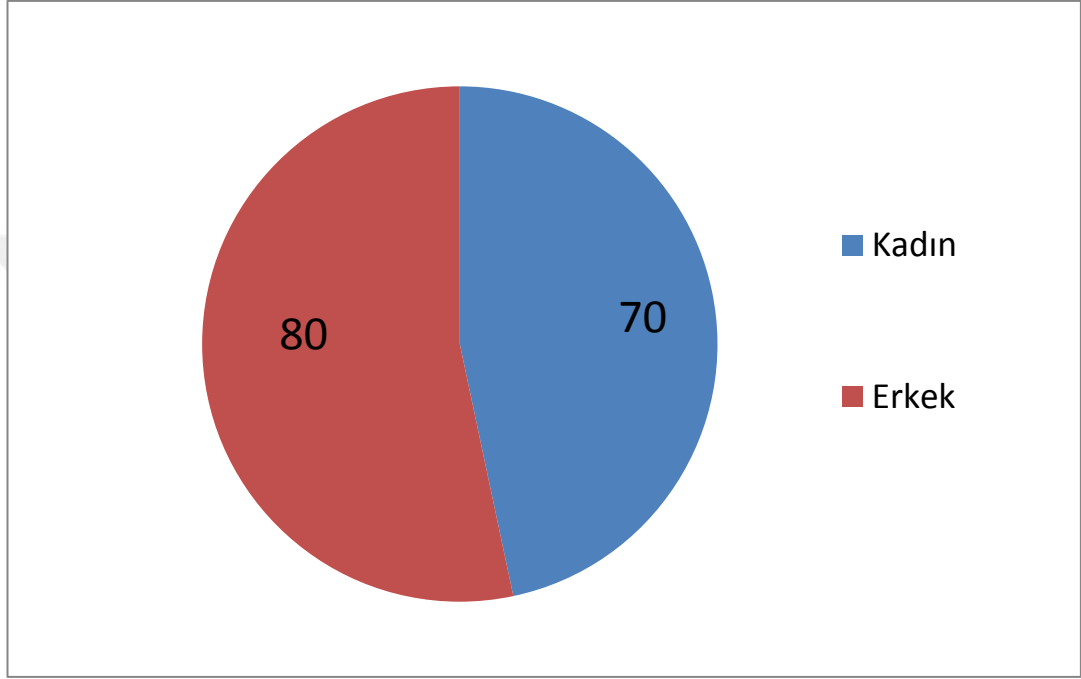
<b>Etkileşim Düzeyi</b>	<b>Tanım</b>
<b>Ciddi Etkileşim</b>	Bu etkileşim yaşamı tehlikeye sokan ve kalıcı zararlar veren sonuçlar doğurabilir. Hayati önem taşımadığı sürece kullanılmazlar.
<b>Anlamlı Etkileşim</b>	Hastada fark edilir düzeyde kötüleşme ile ortaya çıkar. Düzenli olarak bulgular takip edilmelidir.
<b>Orta Derecede Etkileşim</b>	Bu etkileşimde sonuçlar belirgin olmayabilir. Bulguları saptamak için hasta takibi yapılmalıdır.
<b>Kontrendike Etkileşim</b>	İlacın kullanım amacı ile tamamen zıt etkilere yol açar. İlaç mutlaka değiştirilmelidir.
<b>Minor Etkileşim</b>	Genellikle etki düzeyin bir miktar artma ya da azalma gözlenir. Uygulama çoğunlukla devam eder.

Çalışma için gerekli Etik Kurul Onayı, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylanmış ve 10. kısma eklenmiştir.

Veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) sürüm 20.0.0 paket programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak belirlendi. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin cinsiyet, yaş ve kliniklere göre kullanılan ilaç grupları ile arasındaki etkileşim görülme seviyeleri grafiklerle belirtildi.

## 6. BULGULAR

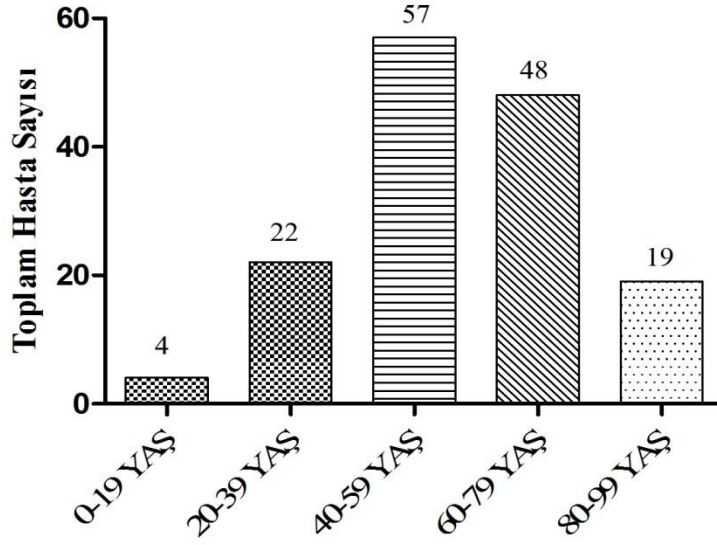
Çalışma kapsamında daptomisin tedavisi alan 150 hastamın tedavi dosyasındaki diğer ilaçlarla daptomisin arasında görülen etkileşimler araştırılmıştır. Değerlendirilen hastalar cinsiyet, yaşlılık durumu, kullanılan ilaçlar, etkileşim türleri dikkate alınarak çeşitli analizler yapılmıştır.



Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

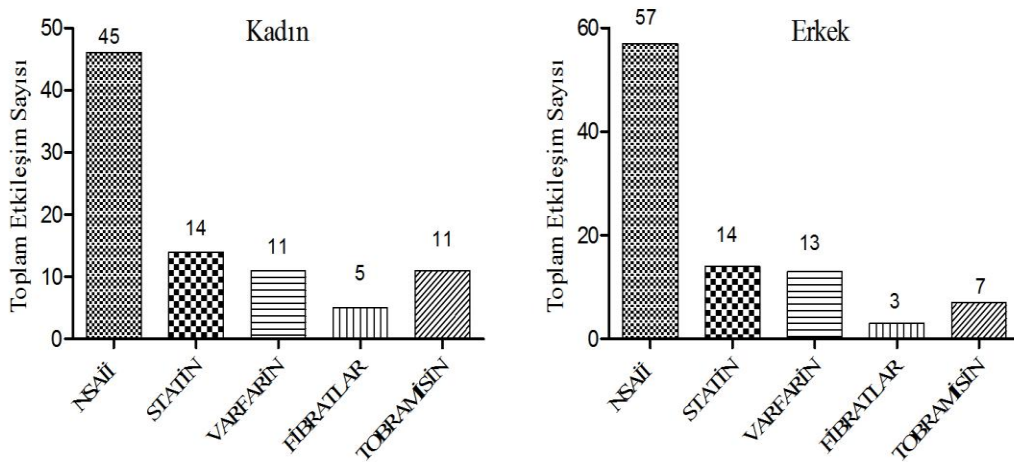
Değerlendirilen 150 hastanın 80 tanesi erkek 70 tanesi kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastalara ait veriler toplanırken erkek ve kadın hasta olmasına özellikle dikkat edilmemiş olmasına karşın cinsiyete göre etkileşim düzeylerinin karşılaştırılabilmesine olanak sağlamıştır.

Hastalar yaşlılık durumuna göre değerlendirilip 5 gruba ayrıldı. 0-19 yaş arasında 4 kişi, 20-39 yaş arasında 22 kişi, 40-59 yaş arasında 57 kişi, 60-79 yaş arasında 48 kişi, 80-99 yaş arasında 19 kişi yer almaktadır. İlk grup hastaların sayısı oldukça düşük yaş arttıkça hasta sayısı artış göstermiş ve üçüncü ve dördüncü gruplarda en üst seviyeye ulaşmış son grupta ise düşmüştür. Bu durum daptomisin tedavisi alan hasta popülasyonu hakkında fikir vermektedir.



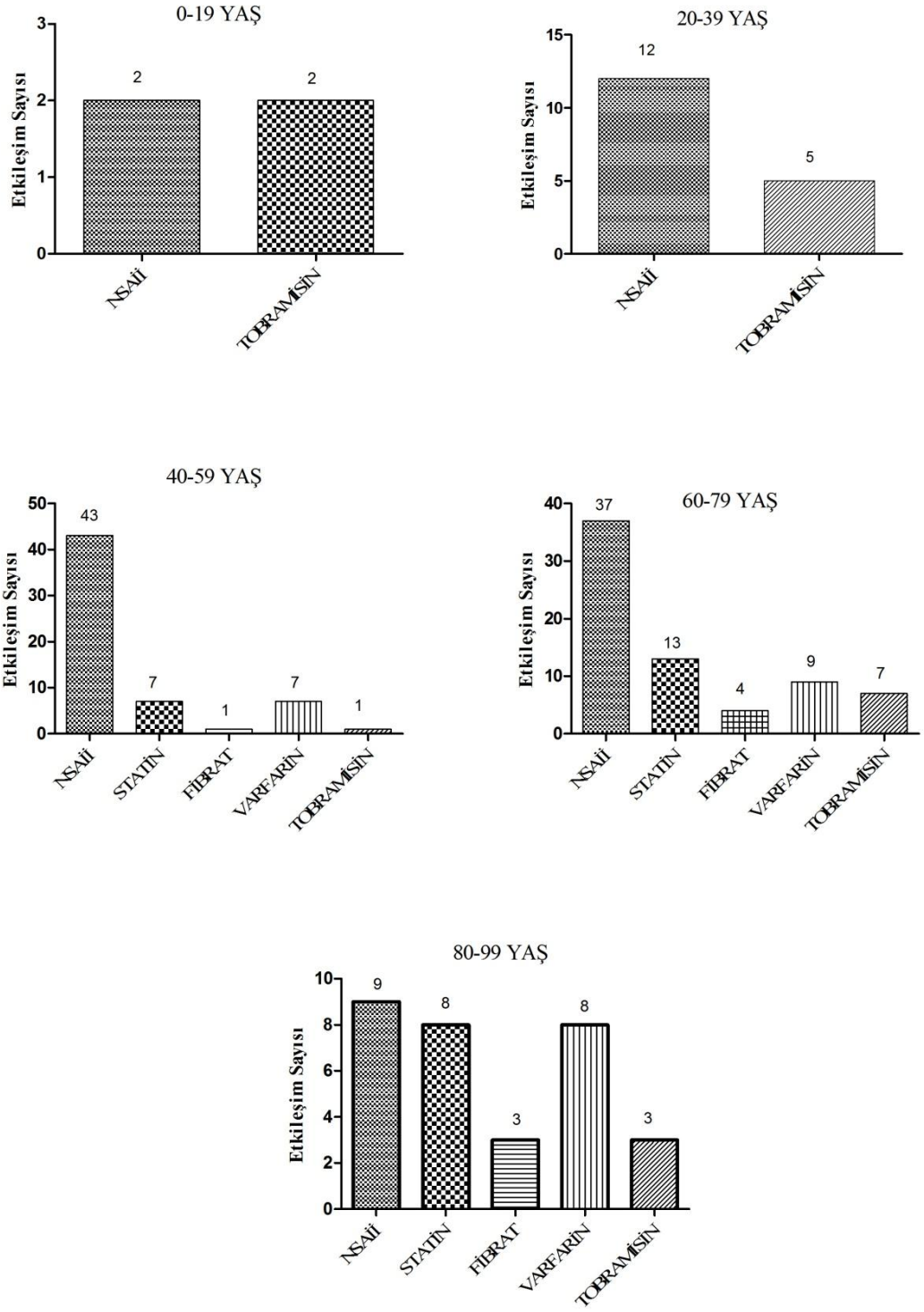
Şekil 6.2. Yaş aralıklarına göre hasta sayısı dağılımı

Çalışmamızda dosyası incelenen 150 hastanın tedavi çizelgesine bakıldığında daptomisin ile aynı gün içerisinde kullanılan 1366 adet ilaç olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada incelenen tüm hasta dosyaları daptomisin içerdiğinden ortalama olarak her bir hastaya daptomisin haricinde 8 ya da 9 ilaç farklı ilaç order edildiği sonucuna ulaşılmaktadır. Daptomisin uygulamasına neden olan enfeksiyon durumu için ekstradan 2 ya da 3 antibiyotik daha order edilmektedir.



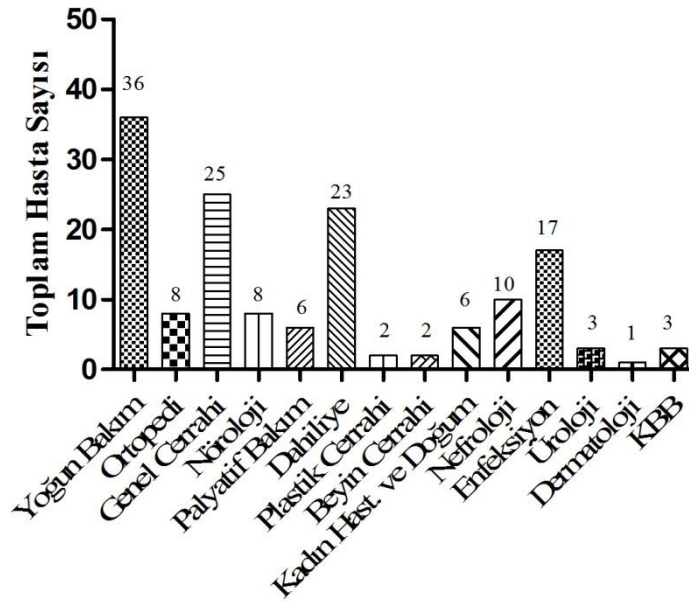
Şekil 6.3. Kadın ve erkek hastalarda görülen etkileşim türü ve sayısı

Hastalarda görülen etkileşim türleri incelendiğinde daptomisin tedavisi alan 70 kadın hastada 46 tane NSAİİ'ler ile etkileşime rastlanırken 14 hastada statin grubu ilaçlarla etkileşime 11 hastada varfarin kullanımına bağlı etkileşim, 5 hastada fibrat grubu ilaçlarla etkileşim ve 11 hastada tobramisin etkileşimi bulunmuştur. 80 tane erkek hasta grubunda ise daptomisin ile beraber kullanılan ilaçlar arasında 57 tane NSAİİ grubu ilaçlar ile etkileşime rastlanırken 14 tane statin grubu ilaç etkileşimi, 13 hastada varfarin etkileşimi, 3 hastada fibrat grubu ilaçlarla etkileşim, 7 hastada tobramisin etkileşimine rastlanmıştır. NSAİİ grubu ilaçlar ve varfarin ile etkileşime her iki cinsiyet için farklı sayılarda olmasına rağmen hasta sayısına göre benzer oranlarda rastlanırken fibrat grubu ilaçlar ve tobramisin ile etkileşimin ise hem sayısı hem de hasta sayısına oranı kadın hasta grubunda daha yüksek çıkmıştır. Tüm etkileşimlerin toplamı ele alındığında minör ve moderate olmak üzere kadın hasta grubunda 87 erkek hasta grubunda 94 adet etkileşime rastlanmıştır. Bu durum kadın ve erkek sayılarıyla yaklaşık olarak orantılı bulunmuştur.



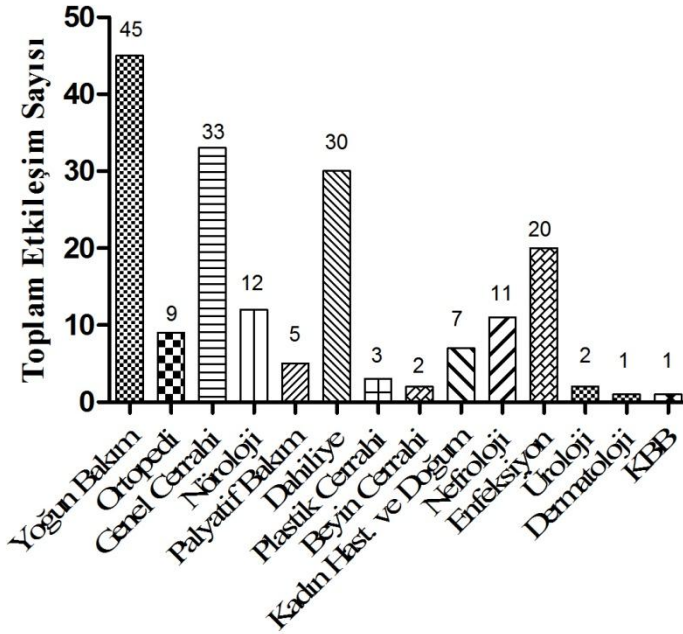
Şekil 6.4. Yaş aralıklarına göre karşılaşılan etkileşim türü ve sayısı

Çalışmada incelenen 150 hasta yaş aralıklarına göre ayrılmış ve etkileşim görülme sayısı araştırılmıştır. 0 ile 19 yaş aralığındaki hastalarda yalnızca NSAİİ grubu ilaçlarla ve tobramisın ile etkileşim gözlenirken bu etkileşimlerin ikisine de 2 defa rastlanmıştır. 20 ile 39 yaş aralığındaki hastalarda da NSAİİ grubu ile etkileşim sayısı 12 tobramisın etkileşimi 5 olarak bulunmuştur. 40 ile 59 yaş aralığındaki hastalarda daptomisinin gösterdiği 5 etkileşim türüne de rastlanmış diğer etkileşim türlerine göre oldukça yaygın görülen NSAİİ etkileşimi sayısı 43 olup statin grubu ilaçlar ve varfarin etkileşimi ile aynı sayıda 7 defa karşılaşılmış, fibrat grubu ve tobramisın ile etkileşimin her ikisine de 1 defa rastlanmıştır. 60 ile 79 yaş aralığındaki hastalarda ise diğer gruplarda olduğu gibi en çok görülen NSAİİ grubu etkileşimi 37 kez görülmüş bunun yanında statin grubu ilaç etkileşimine 13 defa rastlanmıştır. Varfarin ile etkileşim 9 kez, fibratlarla etkileşim 4 kez tobramisın etkileşimi ise 7 kez görülmüştür. Son yaş grubumuz olan 80 ile 99 yaş aralığında karşılaşılan NSAİİ grubu ilaçlarla etkileşime 9 defa, statin grubu ilaçlar ve varfarin ile etkileşimin her ikisi de 8'er defa görülmüştür. Bunların dışındaki etkileşim türleri olan fibratlar ve tobramisın ile etkileşime eşit sayıda 3 kez rastlanmıştır.



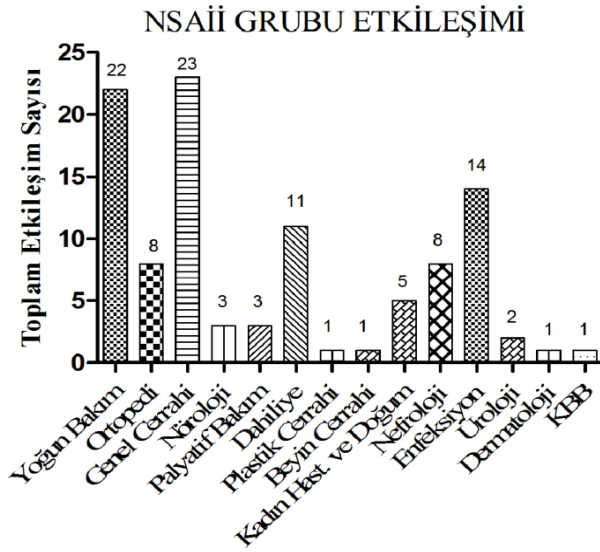
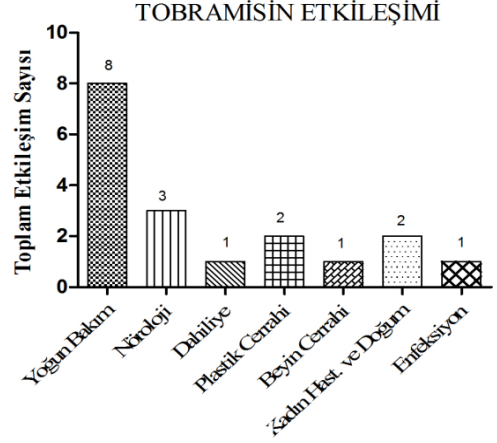
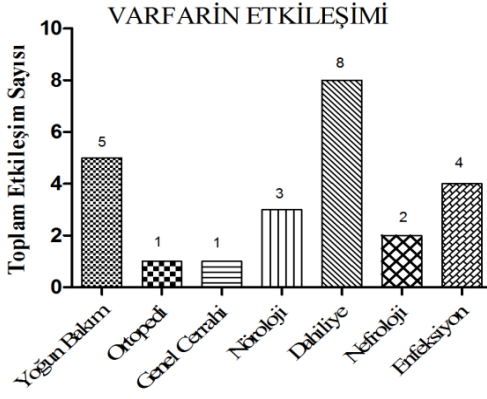
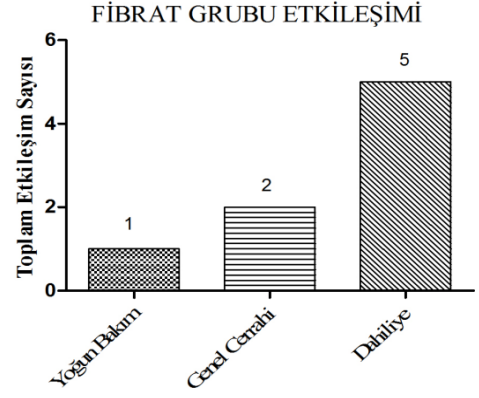
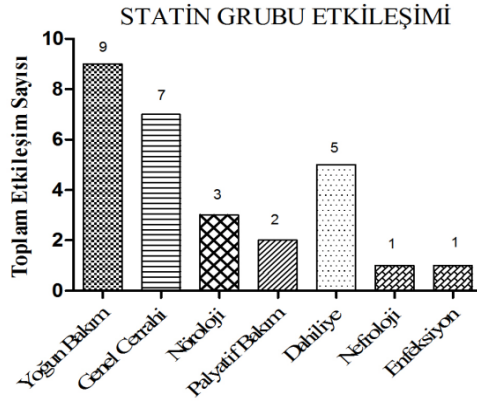
Şekil 6.5. Daptomisın tedavisi alan hastaların servislere göre dağılımı

Çalışmamızda cinsiyet ayrımı gözetmeksizin daptomisin tedavisi alan 150 adet hasta dosyası incelenmiştir. Sayı bakımından en fazla hasta olan servis olan yoğun bakım servisinde 36, ortopedi servisinde 8, genel cerrahi servisinde 25, nöroloji servisinde 8, palyatif bakım servisinde 6, dahiliye servislerinde 23, plastik cerrahide 2, beyin cerrahisinde 2, kadın hastalıkları ve doğum servisinde 6, nefroloji ve endokrinoloji servisinde 10, enfeksiyon servisinde 17, ürolojide 3, dermatolojide 1 ve KBB servisinde 3 hasta daptomisin tedavi almaktadır.



Şekil 6.6. Servislerde görülen toplam etkileşim sayısı dağılımı

Daptomisin ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşim türleri ve dereceleri ayırt edilmeden servislerde rastlanan toplam etkileşime bakıldığında, yoğun bakım servisinde 45, ortopedi servisinde 9, genel cerrahide 33, nöroloji servisinde 12, palyatif bakım servisinde 5, dahiliyede 30, plastik cerrahi servisinde 3 beyin cerrahi servisinde 2, kadın hastalıkları ve doğum servisinde 7, nefroloji servisinde 11, enfeksiyon servisinde 20, ürolojide 2, dermatoloji servisinde ve KBB servisinde 1'er etkileşime rastlanmıştır.



Şekil 6.7. Etkileşim sayısı ve çeşitinin servislere göre dağılımı



Çalışmada incelediğimiz 150 hastada rastlanan etkileşimlerin kliniklere göre dağılımı incelenmiştir. NSAİİ grubu ilaçlarla etkileşimi yoğun bakım servisinde 22, ortopedi servisinde 8, genel cerrahi servisinde 23, nöroloji servisinde 3, palyatif bakım servisinde 3, dahiliye servisinde 11, plastik cerrahi servisinde 1, beyin cerrahi servisinde 1, kadın hastalıkları ve doğum servisinde 5, nefroloji servisinde 8, enfeksiyon servisinde 14, üroloji servisinde 2, dermatoloji servisinde 1, kbb servisinde 1 etkileşime rastlanmıştır. Daptomisin'in Statin grubu ilaçlarla etkileşimi yoğun bakım servisinde 9, genel cerrahi servisinde 7, nöroloji servisinde 3, palyatif bakım servisinde 2, dahiliye servisinde 5, nefroloji servisinde 1, enfeksiyon servisinde 1 defa rastlanmış diğer servislerde statinlerle etkileşim görülmemiştir. Daptomisin ile fibratlar arasındaki etkileşim dağılımına baktığımızda yoğun bakım servisinde 1, genel cerrahi servisinde 2, dahiliye servisinde 5 etkileşim görülmüştür, diğer servislerde yatan hastalarda fibratlarla etkileşime rastlanmamıştır. Daptomisin ile varfarin arasındaki etkileşimin dağılımına baktığımızda yoğun bakım servisinde 5, ortopedi servisinde 1, genel cerrahide 1, nöroloji servisinde 3, dahiliyede 8 nefroloji servisinde 2, enfeksiyon servisinde 4 etkileşime rastlanmıştır. Daptomisin ile tobramisin etkileşiminin servislerdeki dağılımı incelendiğinde, yoğun bakımda 8, nöroloji servisinde 3, dahiliyede 1, plastik cerrahi servisinde 2, beyin cerrahi servisinde 1, kadın hastalıkları ve doğum servisinde 2, enfeksiyon hastalıkları servisinde 1 etkileşime rastlanmıştır.

## 7.TARTIŞMA

Bu bölümde siklik lipopeptid sınıfına ait yeni bir antibakteriyel ajan olan daptomisin tedavisi alan hastalarda aynı zaman diliminde kullanılan diğer ilaçlarla daptomisin arasındaki ilaç etkileşimleri literatürler aracılığıyla değerlendirilmiştir. Demografik veriler için uygulanan analizlerin ve bu analizlerin sonrasında ortaya çıkarılan bugular, bu alanda daha önce yapılmış ve sonuçları ortaya konmuş çalışmalar ile son olarak yaptığımız araştırmanın sınırları ve eksileri ile daha sonra yapılacak olan araştırmalar için tavsiyeler yer almaktadır.

Günümüzde ulaşılan ilaç sayısı ve çeşitinin de etkisiyle kronik hastalıklara sahip hastalarda akut rahatsızlıkların da eklenmesiyle çok sayıda ilaç kullanma gerekliliği olması ilaç yan etkilerinin önemli bir bölümü olan ilaçlar arası etkileşimlerin kaynağını oluşturmaktadır. Anlamlı ve orta düzey etkileşimler özellikle yaşlı hastaların büyük kısmında görülmektedir. Çok sayıda ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimler kaçınılmaz olup mortaliteye kadar giden sonuçlar doğurabilmektedir. Daptomisin genel olarak güvenli bir ilaç kabul edilebilmesine karşın karşılaşılan etkileşimler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

NSAİİ etkileşimi: Daptomisin gibi NSAİİ grubu ilaçlar da nefrotoksik etkiye sahiptirler. Bu nedenle plazmadaki konsantrasyonlarına dikkat edilmesi gerekmektedir (28, 30).

Statin grubu ilaçlarla etkileşim: Daptomisin gibi statinler de serum kreatin fosfokinaz seviyesinde artışa neden olmaktadır. Kandaki düzeyin takip edilmesi ve 5 kattan fazla yükselirse önlem alınması gerekmektedir (29, 30).

Varfarin etkileşimi: Daptomisin; PT zamanında suni olarak yükselmeye neden olması nedeniyle varfarin ile birlikte kullanımı risk oluşturabilmektedir (31).

Fibratlarla etkileşim: Daptomisin gibi fibrik asit türevi ilaçların da miyopati oluşumunda ve serum CPK düzeyindeki aşırı artış da bağlantılı olduğu ve beraber kullanımlarının kas-iskelet toksisitesinde ilave artış gösterdiği düşünülmektedir (29).

Tobramisin ile etkileşim: Daptomisin aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında böbreklerdeki birikimi azalttığı ancak her iki ilacın AUC ve Cmax değerlerinde düşüş olduğu ve etkinliklerinin azalabileceği tespit edilmiştir (29,31).

İlaç etkileşimlerinin görülme olasılığı hastaların yaşlarına, çevresel etmenlere ve tedavi olma şekline göre (ayakta ya da yatarak tedavi) çok farklı derecelerde olabilmektedir. Acil serviste ayaktan tedavi alan hastalarda etkileşim oranı oldukça düşükken, birinci basamak sağlık kuruluşlarında bu oran %70 dolaylarında, hastanede yatarak tedavi gören hastalarda daha yüksek seviyelerdedir.

Yatan hastalarda yüksek oranda etkileşime rastlanması tedavi sırasında eş zamanlı kullanılan ilaç sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan analizlere göre iki farklı ilaç kullanan hastalarda etkileşim oranı %5 dolayındayken beş farklı ilaç kullananlarda bu oran yaklaşık 10 kat artış gösterirken ilaç sayısı 7 olduğunda etkileşime rastlanması kaçınılmaz hale gelmektedir.

Yaptığımız çalışmada hastalardan 4 kişi 0-19 yaş aralığında, 22 kişi 20-39 yaş aralığında, 57 kişi 40-59 yaş aralığında, 48 kişi 60-79 yaş aralığında, 19 kişi 80-99 yaş aralığında bulunmaktadır. Özellikle yüksek yaş grubundaki hasta sayılarının fazla olması çalışmanın yatarak tedavi gören hastalarda yapılmış olması ve daptomisin endikasyonu olan enfeksiyon durumuna daha çok yetişkin hastalarda rastlanmasıdır.

Çalışmamızda ciddi etkileşime rastlanmamış olup daptomisin ile NSAİİ grubu etkileşimine en fazla 40-59 yaş aralığında 43 defa, en az ise 0-19 yaş aralığında 2 defa rastlanmıştır. Statin grubu etkileşimine en fazla 13 kez 60-79 yaş aralığında rastlanmış, 0-19 ve 40-59 yaş aralıklarında hiç rastlanmamıştır. Varfarin etkileşimine en fazla 60-79 yaş aralığında 9 kez rastlanmıştır. Fibrat grubu ilaçlarla etkileşim en fazla 60-79 yaş aralığında 4 kez rastlanmıştır. Tobramisin etkileşimine en fazla 60-79 yaş aralığında 7 kez rastlanmıştır. Bu durumun 0-19 ve 20-39 yaş grubunda kronik rahatsızlıklar için kullanılan statin, varfarin ve fibrat grubu ilaçların kullanımının çok düşük seviyede olmasından kaynaklandığını ve yetişkinlerde daha yüksek oranda

gereksinim duyulması nedeniyle bu etkileşimlerin görülme oranının yaş aralığıyla orantılı olarak arttığını göstermektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Daptomisin ve NSAİİ grubu ilaçlar gibi nefrotoksik ilaçların veya glomerüler filtrasyon hızını azaltan ilaçların birlikte kullanılması daptomisinin plazma konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Tam olarak nedensellik saptanamamış olsa da daptomisinin böbrek yetmezliğinde rolü olduğu düşünülmektedir. Daptomisin plazma konsantrasyonu arttığında miyopati riski artabilir. Daha önceden böbrek yetmezliği bulunan hastalarda risk yüksektir. NSAİİ grubu ilaçlarla daptomisin tedavisini birlikte alan hastalarda NSAİİ kesilmesi tavsiye edilmektedir. Bu hastalarda serum kreatinfosfokinaz seviyesi takip edilmeli ve aşırı yükseldiği durumlarda tedavi düzenlenmelidir (28).

Çalışmamızda incelenen 150 hastada en yüksek düzeyde karşılaşılan etkileşim ana kullanım endikasyonu ağrıyı önlemek olan NSAİİ grubu ilaçlarla gözlenen etkileşimlerdir. Ancak orta dereceli sınıftaki bu etkileşim, çalışmada incelenen hastalarda nefrotoksik etki böbrek yetmezliği oluşturmamış ya da ciddi bir duruma yol açmamıştır. Bu nedenle tedaviye devam edilmiştir. Hastaların büyük bölümünde NSAİİ kullanımına ağrı ortadan kalktığında devam edilmemesi sonucu nefrotoksik etkinin azaltıldığı görülmektedir.

Daptomisin ve statin grubu ilaçların her ikisi de serum kreatin fosfokinaz seviyesinde yükselmeye neden olmaktadır. Bu nedenle daptomisin kullanımı süresince hastalarda statin kullanımına ara verilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar statin kullanımı durdurulduğunda olası zararlı etkileri ortaya koymaktadır (29,30).

Melody LB. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amaç daptomisinle eş zamanlı statin tedavinin serum kreatinfosfokinaz değeri, bu değerdeki yükselme insidansı ve yükselme risk artışı klinik faktörler üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışma tek merkezli olarak 18 yaşından büyük ve 72 saatten uzun süre daptomisin tedavisi alan

ve 5 yıl boyunca en az bir defa serum CPK seviyesi takip edilmiş 498 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 384 tanesi yalnızca daptomisin tedavisi alırken 63 hasta eş zamanlı olarak statin tedavisi de almakta, 51 hastada ise daptomisin tedavisi sürecinde statin kullanımına ara verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde 7 ile 14 günlük süre sonunda serum CPK seviyesi %5.1-%12 aralığında yükseldiği görülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde statin tedavisine ara verilmesi gerekli görülmemiştir. Ancak bu ilaçların birlikte kullanımında serum CPK düzeyi takibi daha sık yapılması gerektiği belirtilmiştir (159).

Barber GR. ve arkadaşlarının daptomisinle birlikte simvastatin ve rosuvastatin tedavisi alan toplam 52 hasta ile yaptığı çalışmada miyopati ya da ilgili komplikasyonlara rastlanmamış ve hiçbir hastada kas ağrısı ve ciddi derecede serum kreatinfosfokinaz seviyesinde yükselme görülmemiştir. Daptomisinle birlikte simvastatin ya da rosuvastatin alan hastalarda serum CPK düzeyindeki %9 civarındaki artış yalnızca simvastatin ya da rosuvastatin kullanan hastalardan istatistiksel olarak ayırt edilemez düzeydedir. Bu ilaçların birlikte kullanıldığında kas zayıflığına dair bir belirti ya da kanıt saptanmamıştır. Dolayısıyla daptomisin bir statin ile beraber uygulandığında tek başına olduğundan daha fazla kas zayıflığı oluşmadığı gözlenmiştir (160).

Ruiz JP. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek dozda daptomisin alan hastaların statinlerle birlikte kullanımında serum CPK seviyeleri, kas zayıflığı ve rabdomiyoliz değerlendirilmiştir. Tedavi süresince CPK düzeyinde artış normal limitlerin çok üzerinde olmamıştır. Elde edilen verilere göre bu iki ilacın birlikte kullanımı güvenli bulunmuştur ve rabdomiyoliz ile ilişkisi bulunmamıştır (161)

Çalışmamızda incelediğimiz 150 kadın ve erkek hastanın tedavisine bakıldığında 28 hastanın statin grubu ilaçlarla daptomisini eş zamanlı olarak kullandığı ve bu hastaların çoğunluğunda daptomisini yüksek dozlarda (6 mg/kg) kullanıldığı görülmüştür. Bu hastaların hiçbirinde kas ağrısı, CPK seviyesinde aşırı artış ya da rabdomiyoliz tespit edilmemiş ve tedavi kesilmemiştir. Tüm hastalarda serum CPK düzeyi takip edilmemiş ancak yükselmesine dair bulgulara

rastlanmamıştır. Elde edilen verilere bakılarak daptomisin ve statin kullanımı güvenli olarak görülmüş ve her iki tedaviye devam edilmiştir.

Saito M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daptomisinin PT'nin bazı test reaktifleriyle etkileşerek protrombin zamanında suni olarak uzamaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu uzama in vitro şartlarda daptomisinin yüksek konsantrasyonlarında oldukça belirgindir. Bununla birlikte bu uzamanın kliniklerde kullanım sırasındaki önemi ve PT zamanını değerlendirmek için en uygun zamanın belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada Japonya'da bir üniversite hastanesinde ilaç dirençli gram pozitif bakteri enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya kesin tanı konmuş olan ve daptomisin tedavisi alan hastalarla prospektif bir klinik çalışma yapılmış ve daptomisinin en yüksek ve en düşük konsantrasyonlarda bulunduğu zamandaki PT zamanı dokuz farklı PT reaktif maddesi ile test edilmiş ve daptomisin konsantrasyonu ile PT zamanı değişimi incelenmiştir. Çalışmada incelenen 35 hastanın 12 tanesi daptomisinle beraber varfarin kullanmıştır. Bu hastalarda PT-INR değişimi %10'dan fazla olmamıştır. Daptomisin konsantrasyonunun yüksek olması durumunda bazı PT reaktifleriyle etkileşerek yapay PT zamanı uzamasına neden olmuştur. Bu durum klinik olarak önemsiz kabul edilmez. PT zamanını daptomisinin pik konsantrasyonundan ziyade düşük konsantrasyonda ölçmek daha yararlı olabilmektedir (162).

Çalışmamızda incelenen daptomisin kullanan kadın ve erkek toplam 150 hastanın 24'ünde varfarin etkileşimine rastlanmıştır. Bu etkileşimler minör düzeyde olup hastaların hastanede yatarak tedavi almaları ve tüm tetkiklerin günlük rutin olarak yapılması sayesinde aPTT ve INR ölçümleri düzenli olarak sürekli izlenebilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda PT zamanında düşük oranlarda uzama tespit edilmiş ancak tedaviye ara verilmesini ya da durdurmayı gerektirecek bir duruma rastlanmamıştır. Her iki ilaç tedavisi eş zamanlı olarak devam ettiği görülmektedir.

Gourde P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daptomisin kullanan hastalarda tobramisin etkileşim durumu ve mekanizması incelenmiş ve böbrekler üzerindeki

etkilerine bakılmıştır. Daptomisin ve tobramisin uygulaması sonrasında böbreklerdeki proksimal tübüler hücrelerin lizozomları içindeki fosfolipidleri ile etkileşime müdahale eder ve hem aminoglikozitlerin hem de daptomisinin böbreklerde tutulumunu engelleyerek birbirlerinin plazma konsantrasyonlarının düşmesine yol açtıkları tespit edilmiştir. Bu etki aminoglikozidlerin nefrotoksisitesinde azalma sağlamalarının yanında plazma seviyesini de düşürerek etki kaybına da sebep olmaktadır. Tobramisin tek başına uygulandığında ve kombinasyon içinde uygulandığında Cmax ve AUC değerlerinde sırasıyla %10.7 ve %6.6 azalma saptanmıştır. Bu durum tedavi kesilmesine neden olmamıştır (163).

Çalışmamızda daptomisin kullanan kadın ve erkek hastalardan oluşan toplam 150 hastanın 18'inde tobramisin ile minör düzeyde etkileşim tespit edilmiştir. Ancak minör düzeyde kabul edilebilen bu etkileşimin plazma konsantrasyonlarında ciddi olmayan düşüşe neden olması tedavinin durdurulması, ara verilmesi ya da değiştirilmesini gerektirecek düzeyde bir sorun olarak düşünülmemiştir. Bu nedenle her iki ilaç tedavisine devam edilmiş ve ara verilmemiştir.

Daptomisin ve miyopatiyle bağlantılı olduğu bilinen fibrik asit türevleri gibi diğer ilaçların birlikte kullanılmaları kas ve iskelet sistemi toksisitesi potansiyelinde ilave bir artışa neden olduğu düşünülmektedir. Daptomisine benzer şekilde fibrat grubu ilaç kullanan hastalarda zaman zaman miyopatinin kas ağrısı ve aşırı yükselmiş CPK düzeyleri ile ortaya çıktığı ve rabdomiyolizin de nadiren görüldüğü bildirilmiştir. Fibrat tedavisine daptomisin kullanım sürecinde ara verilebileceği göz önünde bulundurulması ve gerekli tetkiklerin yapılarak sonuç değerlendirilmesi yapılması gerektiği belirtilmektedir (29).

Çalışmamız kapsamında incelenen 150 hastadan 8 tanesinde fibrat grubu ilaçlarla etkileşime rastlanmıştır. Orta düzeyli etkileşim olarak kabul edilen bu durum çalışma kapsamında en az rastlanan etkileşim türü olmasına karşın dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Bu durum hastalarda rabdomiyoliz ya da benzeri sonuçlara yol açabilecek bir CPK'nın aşırı yükselmesi ya da kas hasarı oluşumu tespit

edilmemiş ve çalışmamızdaki daptomisin tedavisi alan hastalarda fibrat tedavisi kesilmesi veya ara verilmesine neden olacak bir durum oluşmamıştır.

Kliniklerde yatarak tedavi gören hastalarda başta ilaç etkileşimleri olmak üzere istenmeyen etkileri önlemek için çeşitli yöntemler ve gereçler mevcuttur. Bunlardan biri tedavilerin elektronik olarak düzenlenmesi ve bu sistemlere entegre edilebilen ek programlar sayesinde kullanıcı hekim ve eczacılara uyarı vererek yapılabilecek hatalar en aza indirilebilir. Diğer bir kontrol yöntemi ise tedavi düzenleyen hekimlerin ve bu tedavinin kontrolünü ve onayını yapan eczacının günlük olarak tedaviyi kontrol etmesiyle hata riski düşürülmüş olmaktadır.

Çalışmada eksik kalan kısım ise, nadiren de olsa bazı ilaçların hastanede mevcut olmaması ve dışarıdan temin edilmesi nedeniyle az sayıdaki bu ilaçların çalışma kapsamına alınamamasıdır. Dış eczanelerden reçete ile temin edilen bu ilaçların kaydı yapılmamakta ve hasta dosyasından ulaşılamamaktadır, bu nedenle istatistiksel verilere yansımamıştır.

Veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) sürüm 20.0.0 paket programına aktarıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p \geq 0.05$ ).



## 8.SONUÇ

Ondokuzuncu yüzyılın başlarında ilk antibiyotiğin keşfinden itibaren çok sayıda ve farklı türdeki birçok yeni ilacın kullanıma girmesiyle enfeksiyon hastalıkları karşısında oldukça etkili çözümler elde edilmiş ancak bilinçsiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı sonucunda bu imkanlar yerini çaresizliğe bırakmıştır. Bununla birlikte çevresel etmenlerin ve insanların yaşam şeklinin de etkisiyle kronik hastalıkların yaygınlığındaki artış sonucunda kullanılan ilaç sayısında büyük bir artış olmuştur. Bu süreçler sonunda kaçınılmaz hale gelen ilaçlar arası etkileşim son zamanlarda giderek önem kazanmakta ve önlem alınması gereken konuların başında bulunmaktadır.

Çalışmamıza İstanbul ili Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2013-2016 yılları arasında yatarak tedavi gören ve daptomis tedavisi alan 70 kadın, 80 erkek olmak üzere toplam 150 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş dağılımına baktığımızda en az sayıdaki 0-19 yaş aralığında 4 kişi, en fazla sayıdaki 40-59 yaş aralığında 57 kişi yer almaktadır. Tüm hasta dosyaları incelendiğinde 150 hastada toplam 181 adet etkileşime rastlanmıştır. En çok karşılaşılan NSAİİ grubu etkileşimi 103 defa, en az görülen fibratlarla etkileşim 8 defa görülmüştür. Hastaların cinsiyetlerine göre bakıldığında 70 kadın hastada toplam 87 etkileşime, 80 erkek hastada ise toplam 91 etkileşime rastlanmıştır. Hasta sayılarına oranlandığında iki cinsiyet için de etkileşim görülme oranı benzer çıkmıştır. Yaş aralıklarından etkileşim görülme oranı en fazla olan 60-79 yaş aralığında 48 hastada toplam 70 etkileşime rastlanmıştır. Etkileşim oranı en az olan 20-39 yaş aralığında 22 hastada 17 etkileşime rastlanmıştır. Karşılaşılan etkileşimlerin servislere dağılımında ise hasta sayısına göre etkileşim sayısı oranlandığında, 8 hastada 12 etkileşim ile en fazla nöroloji servisinde, 3 hastada 1 etkileşim ile en az KBB servisinde olduğu görülmektedir.

Çalışmada toplanan veriler incelendiğinde tüm kullanılan ilaçlar arasında %9,1'lik kısmı oluşturan daptomisin beraberinde her hasta için ortalama 9 ilaç daha kullanıldığı görülmektedir. Bu durum, diğer ilaçların hem daptomisin ile hem

de birbirleri ile etkileşimleri için dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalar genel anlamda güvenli bir ilaç olarak kabul edilen daptomisin bazı ilaçlarla etkileşim göstermesine rağmen hekimlerin ciddi seviyede olmayan etkileşimleri yeteri kadar dikkate almadığı ve yapılması gereken tetkikleri ihmal ettikleri görülmektedir. Bu etkileşimler tedavinin seyrinde değişikliğe neden olacak düzeyde olmasa da hastalarda bazı kontrollerin düzenli olarak yapılarak takip edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Hastanelerde kullanılan bilgi kaynağı programlara eklenecek uyarı ve bilgilendirme notlarının yanısıra son yıllarda ortaya atılan ve hızla yaygınlaşan akılcı antibiyotik kullanımı kurallarına göre hareket edilmesi çok önemlidir. Bu kuralların doğru ve düzenli uygulanabilmesi ise klinik eczacılık uygulamasının yaygınlaşması ve hekimlerle birlikte eczacıların da kliniklerde görev yaparak tedavinin planlamasında daha etkin rol alması ile mümkün olabileceği görülmektedir.



## 9.KAYNAKLAR

1. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 9(12);1179–86,2003.
2. Rotschafer JC, Garrison MW, Rodvold KA. Therapeutic update on glycopeptide and lipopeptide. *Pharmacotherapy*. 8(4);211-9,1988.
3. Cassell, GH, Mekalanos J. Development of antimicrobial agents in the era of new and reemerging infectious diseases and increasing antibiotic resistance. *JAMA*. 285(5);601-5,2001.
4. Lakey JH, Ptak M. Fluorescence indicates a calcium-dependent interaction between the lipopeptide antibiotic LY146032 and phospholipid membranes. *Biochemistry* 27(13);4639–45,1988.
5. Alder JD. Daptomycin: a new drug class for the treatment of Gram-positive infections. *Drugs of Today*. 41(2);81-90,2005.
6. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48: 63–68,2004.
7. Hair PI, Keam SJ. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Drugs* 67(10);1483-512,2007.
8. Dvorchik BH, Brazier D, Debruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 47(4);1318-23,2003.
9. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 11(4);615-25,2010.
10. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 48(8);2799-807,2004.
11. Usluer G. Çoklu dirençli patojenler: Epidemiyoloji ve kontrol. *Flora*. 7: 135-41,2002.
12. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *Journal of Antimicrobial. Chemotherapy*. 55(2);240-245,2005.

13. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clinical infectious diseases*. 48(2);203-212, 2009.
14. Töreci K. Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. *Flora*. 8(2); 89-110,2003.
15. Finney MS, Crank CW, Segreti J. Use of daptomycin to treat drugresistant Gram-positive bone and joint infections. *Current Medical Research Opinion*. 21(12);1923-26,2005.
16. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. 55(3); 283-8,2005.
17. Fowler VG, Boucher HW, Corey R, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med*. 355(7);653-65,2006.
18. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 40(1);135-6,1997.
19. Aktaş G, Derbentli Ş. Daptomisinin VRE ve MRSA Suşlarına İn Vitro Etkinliği. *Mikrobiyol Bul*. 48(1);123-8,2014.
20. Cercenado E, Pachón J. The EUCORE registry: objectives and general results. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 30 (Suppl.1):S3-S9,2012.
21. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 1:147-55,2001.
22. Schriever CA, Fernández C, Rodvold KA, Danziger LH. Daptomycin: a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. *American Journal of Health System Pharmacy*. 62(11);1145-58,2005.
23. Cesur S, Irmak H, Şimşek H, Çöplü N, Kılıç H, Arslan U ve ark. Türkiye’de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması, *Mikrobiyol Bul* 46(3);352-8,2012.
24. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy*. 50(6);2137-45,2006.
25. Liebowitz LD, Saunders J, Chalkley LJ, Koornhof HJ. In vitro selection of bacteria resistant to LY146032, a new cyclic lipopeptide. *Antimicrob Agents Chemother*. 32(1);24-26,1988.

26. Louie A, Baltch AL, Ritz WJ, Simith RP, Asperilla M. Comparison of in vitro inhibitory and bactericidal activities of daptomycin (LY 146032) and four reference antibiotics, singly and in combination, against gentamicin-susceptible and high-level-gentamicin-resistant enterococci. *Chemotherapy*. 39(5);302-9,1993.
27. Sümer Ş. Daptomisin; Siklik Lipopeptid Antibiyotiklerin İlk ve Tek Üyesi. *Selçuk Tıp Derg*. 28(3);205-8,2012.
28. Cubicin (Daptomycin). Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. UK Summary of product characteristics. July 2006.
29. Cubicin; Merck Sharp&Dohme Corp Inc. US Prescribing information. March 2007.
30. Echevarria K, Datta P, Cadena J, Lewis JS. Severe myopathy and possible hepatotoxicity related to daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 55(4);599-600,2005.
31. Steenbergen JN, Mohr JF, Thorne GM. Effects of daptomycin in combination with other antimicrobial agents: a review of in vitro and animal model studies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 64(6);1130-1138,2009.
32. Hoel D, Williams DN. Antibiotics: past, present, and future: Unearthing nature's magic bullets. *Postgraduate medicine*. 101(1);114-122, 1997.
33. Kumar S, Parvathi A, Hernandez RL, Cadle KM, Varela MF. Identification of a novel UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) from *Vibrio fischeri* that confers high fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Archives of microbiology*. 191(5);425-9,2009.
34. Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharmaceutical research*. 18(10);1391-9,2001.
35. Llarrull LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of the beta-lactams. *Current opinion in microbiology*.13(5);551-7,2010.
36. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, Deweck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bulletin of the World Health Organization*. 38(2);159-88,1968.
37. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Critical care clinics*. 13(4);741-62,1997.
38. Parker CW, Deweck AL, Kern M, Eisen HN. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *The Journal of experimental medicine*. 115(4);803-19,1962.

39. Cunha BA. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient. *The Medical clinics of North America*. 90(6);1257-64, 2006.
40. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Archives of disease in childhood*. 97(3);293-7, 2012.
41. Khardori N. Antibiotics past, present, and future. *The Medical clinics of North America*. 90(6);1049-76, 2006.
42. Leigh DA, Joy GE, Tait S, Harris K, Walsh B. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infections with single daily doses of cefuroxime axetil. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 23(2);267-73, 1989.
43. Chadwick EG, Yogev R, Shulman ST, Weinfeld RE, Patel IH. Single-dose ceftriaxone pharmacokinetics in pediatric patients with central nervous system infections. *The Journal of pediatrics*. 102(1);134-7,1983.
44. Adkinson JR NF, Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Reviews of infectious diseases*. 7(Suppl.4):S613-21,1985.
45. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *The American Journal of Medicine*. 119(6);20-8,2006.
46. Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clinical therapeutics*. 31(1);42-63, 2009.
47. Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan HM, Jonas D, et al. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. *Critical Reviews in Microbiology*. 35(2);81-108, 2009.
48. Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. *European Journal of Clinical Microbiology*. 6(4):456-9, 1987.
49. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 39(6);1211-33,1995.
50. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 45(2);183-9,2000.
51. Del Bene VE, John JF, Twitty JA, Lewis JW. Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin, and other antimicrobial agents: the significance of methicillin resistance. *The Journal of infectious diseases*. 154(2):349-52,1986.

52. Cercenado E, Garcia-Leoni ME, Diaz MD, Sanchez-Carrillo C, Catalan P, De Quiros JC, et al. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*. 34(7):1765-8,1996.
53. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ, Maupin PS, Tenover FC, Hill BC, et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. *Emerging infectious diseases*. 5(1):147-9,1999.
54. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *International journal of antimicrobial agents*. 22(Suppl.2):79-83,2003.
55. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clinical microbiology and infection*. 14(Suppl.1):S198-202,2008.
56. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 43(5):1062-6,1999.
57. Aracil B, Minambres M, Oteo J, De La Rosa M, Gomez-Garcez JL. Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes. *Clinic Microbiology Infectious*. 8(11):745-8,2002.
58. Kayaalp O: Makrolid ve linkozamid antibiotikler. *Tıbbi Farmakoloji* (5. Baskı), s.240-7. Feryal Matbaacılık. Ankara, 1989.
59. Macleod AJ, Ross HB, Ozere RL, Digout G, Van R. Lincomycin: A New Antibiotic Active against Staphylococci and Other Gram-Positive Cocci: Clinical and Laboratory Studies. *Canadian Medical Association journal*. 91:1056-60,1964.
60. Fraser TG, Hansen C, Long JK. Newer antibiotics for serious gram-positive infections. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 73(9):847-53,2006.
61. Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW. Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clinical microbiology and infection*. 7(1):17-21,2001.
62. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 27(5):1259-65,1998.
63. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 41(10): 2132-6, 1997

64. Brickner SJ, Barbachyn MR, Hutchinson DK, Manninen PR. Linezolid (ZYVOX), the first member of a completely new class of antibacterial agents for treatment of serious gram-positive infections. *Journal of medicinal chemistry*. 51(7); 1981-1990. 2008.
65. Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiological reviews*. 51(3); 341,1987.
66. Bosso JA. The antimicrobial armamentarium: evaluating current and future treatment options. *Pharmacotherapy*. 25(10);S55-62,2005.
67. Milch RA, David PR, John ET. Fluorescence of tetracycline antibiotics in bone. *J Bone Joint Surg*. 40(4);897-910,1958.
68. Schnappinger D, Hillen W: Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Arch Microbiol*.165(6);359-69,1996.
69. Meyers BR, Salvatore M: Tetracyclines and chloramphenicol, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases.p.357-366, 6th ed. Churchill Livingstone, New York,2005.
70. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for 50 management. The Infectious Diseases Society of America, *Clinic Infectious Diseases*. 26(4);811-38,1998.
71. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 42(3);363-71,1998.
72. Sandegren L, Lindqvist A, Kahlmeter G, Andersson DI. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62(3); 495-503,2008.
73. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 33(suppl.A): 23-30,1994.
74. Broskey J, Coleman K, Gwynn MN, McCloskey L, Traini C, Voelker L, et al. Efflux and target mutations as quinolone resistance mechanisms in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrob Chemother*. 45(suppl.1):S95–9,2000
75. Bearden DT, Danziger LH. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 21(10P2); 224-232,2001.
76. Ball P. Bacterial resistance to fluoroquinolones: lessons to be learned. *Infection* 22:140–7,1994.



77. Hooper DC. Clinical applications of quinolones. *Biochim Biophys Acta*. 1400(1);45–61,1998.
78. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*. 16(1) ;5-15,2000.
79. White RJ, Lancini GC, Silvestri LG. Mechanism of action of rifampin on *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of bacteriology*. 108(2);737-741,1971.
80. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 61(2);417-420, 2008.
81. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of internal medicine*. 100(4); 495-499,1984.
82. Patel RB, Welling PG. Clinical pharmacokinetics of co-trimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole). *Clinical pharmacokinetics*. 5(5);405-23,1980.
83. Richards RME, Taylor RB, Zhu ZY. Mechanism for synergism between sulphonamides and trimethoprim clarified. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 48(9);981-984,1996.
84. Johnsson K, King DS, Schultz PG. Studies on the mechanism of action of isoniazid and ethionamide in the chemotherapy of tuberculosis. *Journal of the American Chemical Society*. 117(17);5009-10,1995.
85. Bushby SRM, Hitchings Stein GE. Safety of newer parenteral antibiotics. *Clin Infect Dis*. 41(Suppl.5):S293-302,2005.
86. GH. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *British journal of pharmacology and chemotherapy*. 33(1) ;72-90,1968.
87. Molina J, Cordero E, Pachon J. New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 10(17);2811-28,2009.
88. Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *American journal of infection control*. 25(1);51-64,1997.
89. Shlaes DM, Binczewski B, Rice LB. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 17(Suppl.2):S527-36,1993.

90. Stein GE. Safety of newer parenteral antibiotics. *Clin Infect Dis.* 41(Suppl.5):S293-302,2005.
91. Hosoglu S, Esen S, Ozturk R, Altindiş M, Ertek M, Kaygusuz S, et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in turkey: a country-wide study. *European Journal Clinnical Pharmacology.* 61(10);727-31,2005.
92. Karabay O, Hosoglu S. Increased antimicrobial consumption following reimbursement reform in Turkey. *Journal Antimicrob Chemother.* 61(5);1169-71,2008.
93. Baytemur M: Akılcı antibiyotik kullanımında birinci basamakta sorunlar. *ANKEM Derg.* 19(Ek.2):182-4,2005.
94. Maxwell S. Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clinical medicine.* 9(5);481-5,2009.
95. Le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. *Health policy and planning.* 14(2);89-102,1999.
96. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.* 28th ed,1998.
97. Roche Müstahzarları A.Ş: *Oral Beta-Laktam Antibiyotikler,* La Roche Ltd Co, İstanbul 1990.
98. Thompson RL, Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic proceedings.* 73(10);995-1006,1998.
99. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. *Annals of internal medicine.* 134(6);490-4,2001.
100. Sensakovic JW, Smith LG. Oral antibiotic treatment of infectious diseases. *The Medical clinics of North America.* 85(1);115-23,2001.
101. Lee WS, Kommary L. New method for detecting in vitro inactivation of penicillins by *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 664-656,1976.
102. Jorgensen JH. Laboratory issues in the detection and reporting of antibacterial resistance. *Infectious disease clinics of North America.* 11(4);785-802,1997.
103. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics.* 132(6);1146-54,2013.

104. Hancock RE. The complexities of antibiotic action. *Molecular systems biology*. 3:142,2007.
105. Reese RE, Betts RF. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 4th ed. Little, Brown and Company, Boston, 1996.
106. Tabak F, Dumankar A. Gebelerde antibiyotik kullanımı. *Sendrom*. 7:28-30,1993.
107. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De SM, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med*; 175:16-21, 2007.
108. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*; 110:72-7, 2002.
109. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 279(15);1200-5, 1998.
110. Nichol KL. Vaccines and the elderly, *Immunology-and allergy clinics of North America*. 13(3);673-93,1993.
111. Podrazik PM, Schwartz JB. Cardiovascular pharmacology of aging. *Cardiology clinics*. 17(1):17-34,1999.
112. Abrams WB. Cardiovascular drugs in the elderly. *Chest*. 98(4);980-6,1990.
113. Alpert G, Dagan R, Conner E, Campas JM, Bloh AM, Powell KR, Plotkin SA. Imipenem/cilastatin for the treatment of infections in hospitalized children, *American Journal of Diseases of Child*.139(11);1153-6, 1985.
114. Bradley JS. Meropenem: a new, extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 16(3);263-8, 1997.
115. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 106(Suppl.3):S128-38, 2000.
116. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta paediatrica Scandinavica Supplement*. 72(Suppl.305):S7-11, 1983.
117. Craig WA. Does the dose matter?. *Clinical Infectious Diseases*. 33(Suppl.3):S233-7, 2001.


118. Jacobs MR. Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 28(Suppl.2):S122-6,2007.
119. Hight VS, Forrest A, Ballou CH, Schentag JJ. Antibiotic dosing issues in lower respiratory tract infection: population derived area under inhibitory curve is predictive of efficacy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 43(Suppl.A):S55-63, 1999.
120. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice, *International Journal of Antimicrobial Agents*. 19(4);349-53, 2002.
121. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 55(5);601-7, 2005.
122. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clinical infectious diseases*. 44(1);79-86, 2007.
123. Milatovic D, Braveny I. Development or resistance during antibiotic therapy. *European Journal of Clinical Microbiology*. 6(3);234-44, 1987.
124. Çöleri A, Çökmüş C. Enterokok türlerinde glikopeptid grubu antibiyotiklere direncin moleküler mekanizmaları ve gen aktarım yolları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 65(2);87- 96, 2008.
125. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Frontiers in Microbiology*.4(47);1-13, 2013.
126. Neu H C. Changing of bacterial resistance, *Am J Med*. 76(5);11 27,1984.
127. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. *Journal of Medical Microbiology*. 46:721-746, 1997.
128. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology Molecular Biology Reviews*. 74(3);417-33, 2010.
129. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 44(4);1062-6, 2000.
130. Woodworth JR, Nyhart EH, Brier GL, Wolny JD, Black HR. Single-dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 36(2);318-325, 1992.


131. Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Clinic Microbiology Infectious*. 11(Suppl.4):S33-S42, 2005.
132. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *The American Journal Medicine*. 120(suppl.1):S13-S20, 2007.
133. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American Medical Centers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 45(6);1919-22,2001.
134. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF, Karlowsky JA. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against grampositive pathogens isolated in the United States in 2000-2001. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 47(5);1689-93,2003.
135. Boaretti M, Canepari P. Identification of daptomycin-binding proteins in the membrane of *Enterococcus hirae*. daptomycin was determined with the membrane potential-sensitive. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 39(9);2068-72,1995.
136. Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, Pitsakis PG, Kaye D. In vitro post antibiotic effect of daptomycin (LY146032) against *Enterococcus faecalis* and methicilin-susceptible and methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 33(8);1198-200,1989.
137. Macedo AJ, Abraham WR, Can Infectious Biofilm be Controlled by Blocking Bacterial Communication. *Medicinal Chemistry*. 5(6);517-528, 2009.
138. Cottagnoud P. Daptomycin: a new treatment for insidious infections due to gram-positive pathogens. *Swiss Medical Weekly*. 138(7-8);93-99, 2008.
139. Rouse MS, Piper KE, Jacobson M, Jacofsky DJ, Steckelberg JM, Patel R. Daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* experimental chronic osteomyelitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 57(2);301-5, 2006.
140. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G, Rose W, Wilson RF et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy*. 27(12);1611-18,2007.
141. Zencir M, Arı A, Yılmaz N, Avcı M, Çalık Ş, Coşkun A, Bal F, Ağuş N. Metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılığı, Hastaların Klinik Özellikleri ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. *Ankem Dergisi*. 30(1);18-23,2016.
142. Salavert M, Calabuig E. Role of daptomycin in the treatment of infections in patients with hematological malignancies. *Medicina Clinica*. 135(Suppl. 3):36-47,2010.

143. Rolston KV, McConnell SA, Brown J, Lamp KC. Daptomycin use in patients with cancer and neutropenia: data from a retrospective registry. *Clin Adv Hematol Oncol.* 8(4);249-56,2010.
144. Çelikkbilek N, Özdem B, Gürelık FC, Güvenman S, Güner HR, Açıkğöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült.* 45(3);512-8,2011.
145. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun Bakım Birimlerinde İzole Edilen Gram Pozitif Koklarda Daptomisin Duyarlılığı. *Aknem Dergisi.* 25(3);173-7,2011.
146. Richelsoph K, Webb N, Haggard W. Elution behaviour of daptomycin-loaded calcium sulphate pellets: a preliminary study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 461: 68-73,2007.
147. Noel S, Courtney H, Bumgardner JD, Haggard WO. Chitosan films: a potential local drug delivery system for antibiotics. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 466(6);1377-1382,2008.
148. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisentein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 38(12);2321-31,2004.
149. Rand KH, Houck HJ. Synergy of daptomycin with oxacillin and other betalactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 48(8);2871-5,2004.
150. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. *Annals of Pharmacotherapy.* 42(2);213-7,2008.
151. Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM et al. Daptomycin: a novel agent for gram-positive infections. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 8(8);1223-38,1999.
152. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai JJ, Tally FP. Once daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrobs Agents Chemother.* 44(11);2948-53,2000.
153. Gold HS, Moellering Jr RC. Antimicrobial-drug resistance. *The New Engl Journal of Medicine.* 335(19);1445-51,1996.
154. Rand KH, Houck H. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicilin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 53(3);530-2,2004.

155. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 28(4);280-7,2006.
156. Lewis JS, Owens A, Cadena J, Sabol K, Patterson JE, Jorgensen JH. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49(4);1664-65,2005.
157. Silverman JA, Oliver N, Andrew T, Li T. Resistance studies with daptomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 45(6);1799–802,2001.
158. Bozkurt GY, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: daptomisin, Ankara Üniv Tıp Fak Mecm. 63(3);85-8, 2010.
159. Berg ML, Estes LL, Dierkhising RA, Curran B,ENZLER MJ. Evaluation of impact of statin use on development of CPK elevation during daptomycin therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 48(3);320-7, 2014.
160. Larry KG, Gerard RB, Michelle AB, Robert LP. Statins and daptomycin: safety assessment of concurrent use and evaluation of drug interaction liability. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 28(1);1-63, 2013.
161. Ruiz JP, Gutierrez CD, Jimenez CT, Palomino JPL, Gomez JG, Quero JH. Safety analysis of high dose (>6 mg/kg/day) daptomycin in patients with concomitant statin therapy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 31(8);1771-4, 2012.
162. Saito M, Hatakeyama S, Hashimoto H, Suziki T, Jubishi D, Kaneko M et al. Dose-dependent artificial prolongation of prothrombin time by interaction between daptomycin and test reagents in patients receiving warfarin: a prospective in vivo clinical study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 16(1):27, 2017.
163. Beauchamp D, Gourde P, Simard M, Bergeron MG. Subcellular distribution of daptomycin given alone or with tobramycin in renal proximal tubular cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 38(2);189-94, 1994.

## 10. ETİK KURUL ONAYI

 **MEDİPOL**  
UNV İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ



T.C. **E-İmzalıdır**  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı**

Sayı : 10840098-604.01.01-E.5722 21/04/2016  
Konu : Etik Kurulu Kararı

**Sayın Murat Çalışkan**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Haydarpaşa Numune E.A. Hastanesi'nde, Mayıs 2013-Mayıs 2016 tarih aralığında Daptomisin Kullanan Hastaların Dosyalarının İncelenerek, Beraberinde Kullandığı İlaçlarla Etkileşiminin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

EK:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doc. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 21.04.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <http://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 13E7E2E5XF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İstanbul Medipol Üniversitesi**  
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	Haydarpaşa Numune E.A. Hastanesi'nde, Mayıs 2013-Mayıs 2016 tarih aralığında Daptomisin Kullanan Hastaların Dosyalarının İncelenerek, Beraberinde Kullandığı İlaçlarla Etkileşiminin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi			
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI</b>	Murat Çalışkan			
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI</b>	Eczacı			
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ</b>	İstanbul			
	<b>DESTEKLEYİCİ</b>	-			
	<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>Değerlendirilen Belgeler</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Versiyon Numarası</b>	<b>Dili</b>
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	07.04.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.04.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
<b>Karar Bilgileri</b>	<b>Karar No: 214</b>		<b>Tarih: 20/04/2016</b>	
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna <b>"oybirliği"</b> ile karar verilmiştir.			

<b>İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Murat	Soyadı	Çalışkan
Doğum Yeri	Osmancık	Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	
E-mail	eczmuratcaliskan@gmail.com	Tel	

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	2011
Lise	Osmancık Lisesi (YDA)	2005

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1.		-	
2.		-	
3.		-	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	orta

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

### Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil

Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	76,84	73,55	59,92
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	İyi
Microsoft Office (word, Excel, Powerpoint)	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin