



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**LİNEZOLİD KULLANAN HASTALARIN BERABERİNDE
KULLANDIĞI İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YELDA YİĞİT

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Çağlar MACİT

İstanbul, 2017



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**LİNEZOLİD KULLANAN HASTALARIN BERABERİNDE
KULLANDIĞI İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YELDA YİĞİT

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Çağlar MACİT

İstanbul, 2017

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca derslerimde yardımcı olan, değerli bilimsel tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin başta Dekanı Prof. Dr. Z. Gülden OMURTAG ve Klinik Eczacılık ABD. Başkanı Doç. Dr. Barkın BERK olmak üzere tüm akademik personeline ve emeği geçen tüm idari personeline,

Tezimin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında yardımlarını hiç esirgemediği ve bana ayırdığı değerli zaman için tez danışmanım sayın hocam Yard. Doç. Dr. Çağlar MACİT'e,

Son olarak, her zaman yanımda olup gösterdikleri sabır ve verdikleri her türlü destekten dolayı aileme ve dostlarıma en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Yelda YİĞİT

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ	vii
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi	5
4.2. İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	5
4.2.1. Farmasötik etkileşim	6
4.2.2. Farmakokinetik etkileşim.....	6
4.2.3. Farmakodinamik etkileşim.....	6
4.3. Akılcı Antibiyotik Kullanımı	7
4.4.Özel Hasta Gruplarında Antibiyotik Kullanımı	8
4.4.1. Gebelerde antibiyotik kullanımı.....	8
4.4.2. Yaşlılarda antibiyotik kullanımı.....	9
4.4.3. Çocuklarda antibiyotik kullanımı.....	10
4.5. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması	10
4.5.1. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler.....	12
4.5.1.1. Beta laktamlar	12
4.5.1.2. Glikopeptidler	17
4.5.1.3. Diğerleri	18
4.5.2. Bakteri genetik materyali üzerine etki yapan antibiyotikler	18
4.5.2.1. Kinolonlar	18
4.5.2.2. Rifampisin	20
4.5.3. Membran bütünlüğünü bozan antibiyotikler	21
4.5.3.1. Basitrasin.....	21
4.5.3.2. Polimiksinler	21
4.5.3.3. Daptomisin	21

4.5.4. Antimetabolitler	21
4.5.5. Protein sentez inhibitörleri	22
4.5.5.1. 30S Ribozomal alt üniteye bağlananlar.....	23
4.5.5.1.1. Aminoglikozidler	23
4.5.5.1.2. Tetrasiklinler	24
4.5.5.2. 50S Ribozomal alt üniteye bağlananlar.....	25
4.5.5.2.1. Makrolidler.....	25
4.5.5.2.2. Linkozamidler	26
4.5.5.2.3. Streptograminler.....	26
4.5.5.2.4. Kloramfenikol	27
4.5.5.2.5. Oksazolidinonlar	27
4.6. Linezolid	28
4.6.1. Linezolidin yapısı.....	28
4.6.2. Linezolidin etki mekanizması	28
4.6.3. Linezolidin klinik kullanımı.....	29
4.6.4. Linezolidin Farmakokinetiği.....	29
4.6.5. Linezolidin istenmeyen etkileri.....	30
4.6.6. Linezolidin farmasötik şekilleri	31
4.6.7. Linezolidde direnç gelişimi.....	31
4.6.8. Linezolide tolerans gelişimi	32
4.6.9 Linezolidin etki profili	33
4.6.10. Linezolidin ilaç etkileşimleri	33
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
5.1. Çalışmanın Evreni.....	36
5.2. Yöntem.....	36
5.3. İlaç Etkileşimlerinin Tanımlanması	36
5.4 Verilerin İstatistiksel Analizi	37
6. BULGULAR.....	38
7.TARTIŞMA	45
8. SONUÇ	49
9. KAYNAKLAR.....	50
10. ETİK KURUL ONAYI.....	57
11. ÖZGEÇMİŞ.....	60

KISALTMALAR LİSTESİ

6-APA: 6- Aminopenisalik asit

7-ASA: 7- Aminosefalosporanik asit

CYP450: Sitokrom p450

DNA: Deoksiribonükleik asit

FDA: Food and Drug Association

FT: Fosfomisin Trometamol

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

K⁺ : Potasyum iyonu

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MAO: Monoaminoksidaz

MAOI: Monoaminoksidaz inhibitörü

mRNA: Mesajcı RNA

MRSA: Metisiline dirençli stafilokokus aureus

MSSA: Metisiline duyarlı stafilokokus aureus

PABA: Paraaminobenzoik asit

RNA: Ribonükleik asit

rRNA: Ribozomal RNA

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSRI: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü

SSS: Santral Sinir Sistemi

TCA: Trisiklik Antidepresan

tRNA: Taşıyıcı RNA

ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonları

VRE: Vankomisin dirençli enterekokus

ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.5.1. Bakterisid ve bakteriyostatik antibiyotikler.....	11
Şekil 4.5.2. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması.....	12
Tablo 4.5.1.1.1. Birinci kuşak sefalosporinler.....	14
Tablo 4.5.1.1.2. İkinci kuşak sefalosporinler.....	15
Tablo 4.5.1.1.3. Üçüncü kuşak sefalosporinler.....	16
Tablo 4.5.1.1.4. Dördüncü kuşak sefalosporinler.....	16
Şekil 4.5.5.1 Protein sentez inhibitörleri ve etki mekanizmaları	23
4.6.1.1. Linezolidin kimyasal yapısı.....	28
Şekil 4.6.2.1. Linezolidin etki mekanizması.....	29
Şekil 6.1. Çalışmada incelenen hastaların cinsiyetlerinin oranı.....	38
Şekil 6.2. Hasta sayılarının yaş aralıklarına göre dağılımı	38
Şekil 6.3. Toplam etkileşim sayısının yaş aralıklarına göre dağılımı	39
Tablo 6.1. Yaş aralıklarına göre etkileşim türlerinin sayısı.....	40
Şekil 6.4. Yaş aralıklarına göre reçetede bulunan ortalama ilaç sayısı.....	40
Şekil 6.5. Karşılaşılan etkileşim türlerinin sayısı.....	41
Şekil 6.6. Toplam etkileşim sayısının servislere göre dağılımı.....	41
Şekil 6.7. Linezolid tedavisi gören hastaların servislere göre dağılımları.....	42
Şekil 6.8. Genel Cerrahi, Enfeksiyon ve İç hastalıkları servislerinde karşılaşılan etkileşim türleri ve sayıları.....	43
Şekil 6.9. Nefroloji, Ortopedi, Üroloji ve Yoğun Bakım servislerinde karşılaşılan etkileşim türleri ve sayıları.....	44

1.ÖZET

LİNEZOLİD KULLANAN HASTALARIN BERABERİNDE KULLANDIĞI İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Antibiyotikler hastalık etkeni olan mikroorganizmaların çoğalmasını durduran veya onları öldüren maddelerdir. Oksazolidinon grubu antibiyotikler ise; gram pozitif patojenik bakterilere karşı etkili, özgün bir yapıya sahip, sentetik antibiyotik grubudur. Linezolid, oksazolidinon antibiyotik grubunun, FDA tarafından insanlarda kullanılmak için onaylanan ilk üyesidir. Araştırmamızın amacı linezolid kullanan hastalarda eş zamanlı olarak kullanılan ilaçların etkileşimlerinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızda, 2014-2015 yılları arasında, Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi gören ve linezolid kullanan hastaların, kayıtları taranarak eş zamanlı kullandıkları ilaçlar ile olan etkileşimleri belirlenmiştir. Bu etkileşimler; Micromedex, Medscape, Rx Media Pharma ve Drugs.com gibi bilimsel veri tabanlarından yararlanılarak ortaya çıkarılmıştır. Sonuç olarak toplamda 621 ilaç etkileşimi bulunmuş ve bunların çoğunluğunun orta dereceli etkileşim olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında birlikte kullanımları kontrendike olan SSRI grubu ilaçların istem yapıldığı gözlemlenmiştir. Çalışmamız, ilaç etkileşimleri hakkında doktor ve eczacıyı uyaran bir yazılımın, HBYS sistemine entegrasyonunun gerekli olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, Etkileşim, İlaç, Linezolid, Oksazolidinon

2. ABSTRACT

THE EVALUATION OF INTERFERENCE OF DRUG INTERACTIONS BY RETROSPECTIVELY EXAMINING PATIENTS WHO USE LINEZOLID

Antibiotics are substances that stop proliferation of or kill the cause of disease microorganisms. Oxazolidinone group antibiotics are a synthetic antibiotic group with a unique structure which are effective against gram positive bacterial pathogens. Linezolid is the first member of the oxazolidinone antibiotic group that approved by the FDA for use in humans. The aim of our study is to evaluate the interactions of drugs that are used simultaneously in patients who use linezolid. In our study,, the patients who received inpatient treatment between 2014-2015 at Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital and who used linezolid were scanned and their interactions with the drugs they used simultaneously were determined. These interactions are deduced using scientific databases like Micromedex, Medscape, Rx Media Pharma and Drugs.com. As a result, a total of 621 drug interactions were found, and a majority of them were moderate interactions. It has also been observed that the SSRI group medicines have been ordered, which contraindicates co-use. Our study has revealed that the integration of a pharmacist and doctor-stimulating software into the HBYS system is necessary for drug interactions.

Key words: Antibiotic, drug, interaction, linezolid, oxazolidinone

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan, diğer bakterilerin üremesini durdurarak (bakteriyostatik) veya öldürerek (bakterisid) etki gösteren ilaçlardır. Antibiyotiklerin keşfi ile ölümlerle sonuçlanan birçok hastalık tedavi edilebilir hale gelmiştir (1).

Antibiyotiklerin keşfi 19. yüzyılın başlarında, önce Louis Pasteur'ün "bazı mikroorganizmaların diğerlerini öldürdüğü" şeklindeki gözlemi, daha sonra 1928 yılında İskoç bilim adamı Alexander Fleming'in "*Penicillium notatum*" adını verdiği mantarın kültür filtratını bulması vestafilokokların üremesini önlediğini tesadüfen fark etmesiyle başlamıştır. 1940'da Chain ve Flarey'in *Penicillium notatum*'dan izole ettiği bir maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisi ile antibiyotikler tedavide yer almaya başlamıştır (2).

Metisilin dirençli stafilokok, penisilin dirençli pnömokok ve vankomisin dirençli enterokok gibi dirençli Gram pozitif bakterilerdeki artış yeni antibiyotiklere olan ihtiyacı arttırmıştır. Bu gereksinimleri karşılamaya yönelik geliştirilen antibiyotiklerden biri de oksazolidon grubu antibiyotiklerin, Food and Drug Administration (FDA) tarafından insanlarda kullanmak için onaylanan ilk antibiyotiği olan linezolidir (3,4,5).

Oksazolidinonların yapısında 2-oksazolidin bulunur ve özgün bir yapıya sahip sentetik bir antibiyotik grubudur (6). Etki mekanizması kendine özgüdür. Bakteriyel ribozomda 50s altünitesinin 23s bölümüne bağlanır ve 70s başlatıcı kompleksin oluşumunu inhibe ederek protein sentezini engeller. Etki mekanizması kendine özgü olduğundan dolayı diğer antibiyotiklerle çapraz direnç göstermez (7).

Linezolid başlangıçta, toplum kökenli ve nozokomiyal pnömonide, komplikasyonsuz ve komplikasyonlu deri ve yumuşak deri enfeksiyonlarında, metisilin ve vankomisin dirençli stafilokok ve enterokok enfeksiyonlarında, penisilin dirençli ve makrolid dirençli streptokok ve pnömokok enfeksiyonlarında kullanılmak

üzere lisans almıştır. Linezolidin doku penetrasyonunun son derece iyi oluşundan dolayı; tedavisi oldukça zor olan, bakteriyemik veya bakteriyemik olmayan endokarditte, santral sistem enfeksiyonlarında, dirençli gram pozitif kokların neden olduğu kemik ve eklem enfeksiyonlarında daha etkili olduğu ve diğer antibiyotiklere oranla etkileşim oranı ve ciddiyetinin daha düşük olduğu düşünülmektedir (7,8,9).

Araştırmamızın amacı linezolid tedavisi alan hastaların eş zamanlı olarak kullanmakta oldukları diğer ilaçlarla arasındaki ilaç etkileşimlerinin sıklığını; yaş, cinsiyet ve yattığı servise göre sınıflandırarak tespit etmektir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi

Antibiyotikler, bakteri hücrelerinin büyümesini durduran ya da bakteri hücrelerini öldüren biyolojik kaynaklı ya da sentetik olarak elde edilen, çok etkili biyoaktif maddelerdir (10).

İlk antibiyotik 1928 yılında, Alexander Fleming tarafından, bir küf mantarı ile kontamine agar plağında stafilokokların üremesinin inhibe olduğunun rastlantı sonucu gözlenmesiyle keşfedilmiştir (11). Alexander Fleming bulduğu bu mantar kültür filtratına “*Penicilium notat*” adını vermiştir. Bunun ardından, 1935 yılında Alman farmakolog Gerhard Domagk tarafından; sülfonamidler keşfedilmiş ve antimikrobiyal tedavide kullanılmaya başlanmıştır (12).

Waksman ve arkadaşları, 1943 yılına kadar *Actinomycetes* türleri üzerinde çalışmış, sonunda *Streptomyces griseus* kültürlerinden streptomisin adını verdikleri maddeyi elde etmişlerdir. 1930-1940 yılları arasında sülfonamidler, beta-laktamlar, aminoglikozit ve kloramfenikol klinikte kullanılırken, sonraki 20 yıl bunlara tetrasiklinler, makrolitler, glikopeptitler ve rifampisin eklenmiştir. Bu dönemi, yeni kuşak sefalosporinler, sefamisin, karbapenemler gibi geniş spektrumlu, düşük dozda yüksek bakterisid etkili olan antibiyotiklerin kullanıma girmesi izlemiştir (10).

4.2. İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaçların birlikte kullanımı ile meydana gelen etkileşimler; etkinin/yan etkinin artması ya da azalması veya beklenmeyen bir etkinin ortaya çıkması şeklinde olabilir (13).

İlaç-ilaç etkileşimi denildiğinde her zaman zararlı bir olay akla gelmemelidir. Bazen, bir ilacın diğer ilacın etkisini arttırması için, yan etkilerini azaltmak için, ilaç rezistansını en aza indirmek için veya ilacın dozunu azaltarak aynı etkiyi sağlamak için yararlanılabilir, bunlar yararlı etkileşimdir (14). Ancak ilaç-ilaç etkileşimi esas

olarak hasta için zararlı, ciddi tehlikeler yaratan istenmeyen etkilere sebep olan veya ilacın etkisinin azalmasına yol açarak tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına sebebiyet verebilen dikkat gerektiren ve sakınılması gereken bir durumdur (15).

İlaç-ilaç etkileşimlerinde en temel ve sıklıkla karşılaşılan risk faktörü polifarmasidir (16). Hastanın kullandığı ilaç sayısı ne kadar fazla olursa, ilaçlar arası etkileşim ve yan etki görülme ihtimali de o oranda artar. Hastanın yaşı, polimorfizm, hastada eşlik eden hastalıklar, ilacın dozu, terapötik aralığı, ilaç-ilaç etkileşimini etkileyen diğer önemli risk faktörleridir (17,18). İlaç etkileşimleri, oluş mekanizmasına göre farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik olmak üzere üç gruba ayrılır (19).

4.2.1. Farmasötik etkileşim

Farmasötik etkileşimler vücut dışında gerçekleşen, aynı infüzyon sıvısı veya enjektör içinde birden fazla ilacın verilmesiyle oluşan, çoğunlukla uygulamadan önce veya uygulama boyunca oluşabilen genellikle fizikokimyasal kökenli geçimsizlikler veya stabilitenin bozulması şeklinde görülen etkileşimlerdir (20).

4.2.2. Farmakokinetik etkileşim

Farmakokinetik etkileşim; bir ilacın beraber verildiği ilacın, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah süreçlerini etkilemesi ile gerçekleşir (21). Örneğin, absorpsiyon sürecindeki etkileşime örnek verecek olursak, mide boşalmasını geciktiren ilaçlar, ilacın ince bağırsağa geçiş süresini yavaşlatarak ilacın absorpsiyonunu azaltırlar.

4.2.3. Farmakodinamik etkileşim

Farmakodinamik etkileşim, bir ilacın diğerinin etkisini ilacın plazmadaki konsantrasyonunu değiştirmeden; reseptör düzeyinde aynı reseptörleri kullanarak, farklı reseptörleri kullanıp zıt ya da aynı yönde etki yaparak veya onunla kimyasal

olarak etkileşerek, ilacın beklenen etkisinde değişikliğe sebep olmasıdır (22). Örneğin, mitokondrinin dış zarında bulunan monoaminoksidaz (MAO) enzimi, dopamin, serotonin, epinefrin ve norepinefrin gibi amin nörotransmitterlerin metabolize olmasından sorumludur. Linezolid; yapı olarak, bilinen bir monoaminoksidaz inhibitörü (MAOI) olan tolaksoton'a benzeyen oksazolidinon sınıfına girmektedir ve reversible, zayıf ve nonselektif bir monoaminoksidaz inhibitörüdür ve serotoninin metabolize olmasını inhibe eder (23). Bu nedenle, selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI), trisiklik antidepresanlar (TCA), trazodon, meperidin, dekstrometorfan, tramadol gibi MAOI veya serotonin salımını arttıran ajan (kokain, amfetamin, opioid analjezik, levodopa) kullanan hastalarda linezolidin eş zamanlı kullanılması, ciddi bir ilaç-ilaç etkileşimi olan serotonin sendromuna sebep olur (24). Ayrıca, linezolid MAOI gibi etki gösteren bir antibiyotik olduğundan MAOI'nin yan etkilerini de paylaşır ve MAOI gibi hipotansif etkiye sahiptir. Bu nedenle, antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipotansif etkinin artmasına neden olur (25).

4.3. Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotiklerin gelişigüzel ve yaygın kullanımı, bakterilerde tüm dünyada tehdit oluşturan bu ajanlara karşı direnç gelişimi, tedavinin başarısızlığa uğraması, sık görülen yan etkiler, tedavi maliyetlerinin artması gibi birçok olumsuzluğa yol açmaktadır.

Akılcı bir şekilde uygulanan antimikrobiyal tedavi, hastalık şiddetinin azalması ve süresinin kısalması, sağkalımın artması, hastalığın kronikleşmesinin önlenmesi ve komplikasyonların oluşmaması yönünde önemli katkı sağlar.

Bir hastada antibiyotik kullanmak için başlıca iki durum söz konusudur. Birincisi, hastada var olan veya var olduğundan kuvvetle şüphelenilen bakteriyel enfeksiyonun tedavisindeki antibiyotik kullanımınıdır. Bu kullanımda, hastalığın tamamen ortadan kaldırılması amaçlanır. İkincisi ise, bir takım koşullar dolayısıyla bir süre sonra enfeksiyon oluşma riski bulunan durumlarda, önceden antibiyotik

kullanıp enfeksiyon gelişmesinin engellenmesi amaçlanır. Bu kullanıma ise profilaktik kullanım denir (26,27).

Enfeksiyon olduğu düşünülen her durumda, mutlaka uygun yerlerden kültür örnekleri alınarak etkenin saptanmasına çalışılmalı, uygun antibiyotiğin seçiminde hastaya ait faktörler (yaş, gebelik, enfeksiyonun yeri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları) göz önüne alınarak en uygun antibiyotik seçilmeye çalışılmalıdır. Bunun yanında, hastanın ilaca uyuncu, uygulama kolaylığı, ilacın yan etkileri ve etki spektrumu da antibiyotik seçiminde önemli faktörlerdendir (27).

4.4. Özel Hasta Gruplarında Antibiyotik Kullanımı

4.4.1. Gebelerde antibiyotik kullanımı

Gebelik sırasında, antibiyotik kullanımı gerektirecek mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlar sıklıkla gözlenir. Gebelikte en sık rastlanılan bakteriyel enfeksiyon üriner sistem enfeksiyonlarıdır (ÜSE). Bunu üst solunum yolu hastalıkları ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar takip eder (28).

Antibiyotiklerin, gebelik sırasındaki farmakokinetiği ve farmakodinamiği hakkında elimizdeki veriler çok kısıtlıdır. Bunun nedeni, gebelik sırasında bebeğe zarar verme korkusuyla, prospektif kontrollü çalışmaların etik olarak yapılamaması, yeterli insan çalışmalarının gerçekleştirilememesi ve hayvan deneyleri veya *in-vitro* çalışmalar ile gönüllü bireylerdeki çalışmaların sonuçlarının örtüşmemesidir (29).

Gebelik sırasında fizyolojik değişimler olur. Kan hacmi, metabolizma hızı, vücut sıvı miktarı değişir. Bu değişimler ilacın farmakokinetiğini (emilimi, dağılımı, metabolizasyonu ve eliminasyonu) etkilediğinden, seçilen antibiyotiğin gebelerdeki farmakokinetiğinin bilinmesi ve doz ayarlamasının doğru yapılması son derece önemlidir. Bunun yanında, gebelere verilen tüm ilaçların fetüsta yaratabileceği olumsuz etkiler de göz önüne alınmalı ve gebeliğin kaçınıcı trimestrinde kullanılabileceği dikkate alınmalıdır (30,31).

Penisilinler (β -laktamaz inhibitörü eklenenler de dahil), eritromisin, azitromisin, sefalosporinler, aztreonam, klindamisin ve metronidazol kullanımı, gebelerde önemli bir risk taşımamaktadır (29).

Kloramfenikol, yenidoğanda “gri bebek” sendromuna neden olabileceği için doğuma yakın kullanılmamalıdır. Fluorokinolonlar, kıkırdak gelişimini olumsuz etkiledikleri için gebelikte kesinlikle kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler, diş ve kemik gelişimini bozdukları için gebelerde kullanılmamalıdır (29,32).

4.4.2. Yaşlılarda antibiyotik kullanımı

İleri yaşlarda, ilacın farmakokinetiği değişir. Yaşlılarda, gastrik sekresyon, motilite ve kan akımı azalmıştır, bu da oral verilen ilaçların emilim hızının azalmasına neden olur. Yine yaşlanmayla birlikte, kas kütlelerinde azalma, yağ dokusunda artış olur ve total vücut sıvısı ise azalır. Bu da yağda çözünen ilaçların dağılım hacmini artırırken, suda çözünenlerin dağılım hacminin azalmasına neden olur. Organ ve dokulara giden kan akımının azalması, ilacın etki yerine geçişine neden olur. Eğer kandaki albümin değeri düşükse, proteine bağlanan ilaçların kandaki serbest formu tehlikeli boyutlara ulaşabilir (33).

Yaşlanmayla birlikte hastanın hepatik ve böbrek fonksiyonlarında gerilemeler meydana gelir. Karaciğerden metabolize olan ilaçlar için, karaciğer fonksiyonlarının bilinmesi ve doz ayarlaması yapmak gerekebilir. Aynı durum böbrek yoluyla atılan ilaçların kullanımında da geçerlidir.

Bütün bu fizyolojik etkenlerin yanısıra, hastanın başka hastalıklarının olması nedeniyle polifarmasi ve ilaç uyuncu da yaşlılarda antibiyotik seçiminde önemli unsurlardır.

4.4.3. Çocuklarda antibiyotik kullanımı

Çocuğun organ fonksiyonlarının ve vücut kompozisyonunun özellikle ilk 10 yılda hızla gelişmesi sebebiyle, çocuklarda antibiyotik seçimi yapılırken yaş başlıca etkindir. Çocuklar, yetişkinlerden farklı fizyolojik özelliklere sahiptirler. Örneğin, yenidoğanda total vücut sıvısının vücut ağırlığına oranı %80'dir. Bu oran gitgide azalarak erişkinlerle aynı seviyeye gelir. İlaçların eliminasyonunu sağlayan sistemler farklı zamanlarda gelişim gösterirler. Çocuklarda antibiyotik verilirken ilacın absorpsiyonu ve eliminasyonu genel olarak bilinmeli, çocuğun kilosu ve vücut yüzölçümüne göre doz ayarlaması yapılmalıdır (34).

4.5. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotikleri çeşitli kriterlere göre sınıflandırmak mümkündür. Günümüzde en yaygın sınıflandırma aşağıda belirtildiği gibi etki güçlerine ve etki mekanizmalarına göre olan sınıflandırmadır. Yine etki spektrumlarına göre dar ve geniş spektrumlu antibiyotikler olarak da sınıflandırılabilirler.

Antibiyotikler, mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları etki derecesine göre bakteriyostatik ve bakterisid olmak üzere iki gruba ayrılırlar (35).

Bakteriyostatikler, bakteri hücrelerinin gelişimini veya üremesini durdurarak etki gösterirler. Antibiyotiklerin bakteri hücreindeki ribozomlarda; protein sentezini inhibe ederek, bakteri hücre gelişimini durdurması bakteriyostatik etkiye örnektir. Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi, minimum inhibitör konsantrasyondur (36).

Bakterisidler, bakteri hücrelerini ağır tahribat vererek yok ederler. Hücre zarı biyosentezini bozarak etki gösterme bakterisid etkiye örnektir. Bakterisid etki gücünün göstergesi, minimum bakterisid konsantrasyondur (36). Bakterisid ve bakteriyostatik antibiyotikler örnekleriyle 4.5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1. Bakterisid ve bakteriyostatik antibiyotikler

Bakterisidler	Bakteriyostatikler
Penisilinler	Tetrasiklinler
Sefalosporinler	Makrolidler
Vankomisin	Sülfonamid
Rifampisin	Metronidazol
Florokinolon	Linkozamid
Teikoplanin	Mikonazol

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre beş gruba ayrılırlar.

- Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler
 - ✓ Beta laktamlar
 - ✓ Glikopeptitler
 - ✓ Diğerleri (fosfomisin)
- Membran bütünlüğünü bozan antibiyotikler (basitrasin, polimiksin, daptomisin)
- Antimetabolitler (Sülfonamidler, trimetoprim)
- Bakteri genetik materyali üzerine etki yapan antibiyotikler (kinolonlar, mitomisinler, rifamisinler, asiklovir)
- Protein Sentez İnhibitörleri
 - ✓ Ribozomun 30 S alt birimine bağlanarak etki gösteren antibiyotikler (Tetrasiklinler, aminoglikozidler)
 - ✓ Ribozomun 50 S alt birimine bağlanarak etki gösteren antibiyotikler (Makrolidler, kloramfenikol, oksazolidinonlar)
 - ✓ Diğerleri, protein zincirinin uzamasını engelleyen veya anormal proteinlerin oluşumuna sebep olarak etki gösterenler(nitrofurantoin, mupirosin) (37)

Bu sınıflandırılma şekil 4.5.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.5.2. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

4.5.1. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler

Bakteri hücresinde, lipit yapısındaki hücre zarına ilave olarak mürein polimerinden oluşan hücre duvarı bulunur. Hücre duvarının görevi, dış ortamdan aktif transport ile madde alımı sonucu yükselen hücre içi osmotik basınca direnerek, hücre bütünlüğünü koruyarak, hücrenin parçalanmasını engellemektir. Hücre duvarının ana maddesi olan mürein, bir mukopolisakkarit olan lineer peptidoglikan zincirlerinin yan dallarla birbirine bağlanması sonucu oluşur. Bu gruptaki antibiyotikler hücre duvarı sentezini bozarak, hücrenin ölümüne sebep olurlar. Sadece gelişmekte olan bakterilere etkilidirler çünkü gelişmesini tamamlamış bakterilerde zaten hücre duvarı sentezi tamamlanmıştır (38).

4.5.1.1. Beta laktamlar

Yapısında bir azot, üç karbon bulunan dört üyeli heterosiklik beta-laktam halkası içeren antibiyotiklere beta laktam antibiyotikler adı verilir. Bu antibiyotikler, hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev alan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerini inhibe ederek, hücre duvarı sentezini durdururlar.

Mürein tabakası, yanyana gelen birçok peptidoglikan zincirinin çapraz bağlanması sonucu meydana gelir. Bu olay transpeptidazlar tarafından katalizlenir. Bu çapraz bağlantı N-asetil muramik asitin yapısında yer alan D-alanil D-alanin

moleküllerinin transpeptidasyonu sonucu birleşmeleri ile oluşur. Beta laktamlar D-alanil D-alanin molekülünün yapısal analogu olduklarından, mürein sentezi sırasında, peptidoglikan yan zincirlerini bağlayan transpeptidaz enzimlerine bu molekülün yerine bağlanarak, transpeptidaz enzimini inhibe ederler. Bunun sonucu hücre duvarı sentezi yapılamadığından, bakteri hücresi lizise uğrar ve ölür. Bu yüzden beta laktamlar bakterisidal etki gösterirler (39).

Beta laktam antibiyotikleri beş gruba ayrılır.

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Karbapenemler
- Monobaktamlar
- Beta laktamaz inhibitörleri

Penisilin molekülünün ana iskeleti, bütün beta laktam antibiyotiklerin de ana yapısını oluşturan 6-aminopenisiliciklik asit (6-APA)'tir. 6-APA, bir tiazolidin halkası ve tiazolidin halkasına bağlı dörtlü bir beta laktam halkasından oluşur. Tiazolidin halkasına bir karboksil grubu ve beta laktam halkasına bir amin grubu bağlanmıştır.

Penisilinler beş grupta sınıflandırılırlar:

1. Doğal penisilinler (penisilin G)
2. Penisilinaza dirençli penisilinler (metisilin, nafsilin, oksasilin)
3. Aminopenisilinler (bakampisilin, ampisilin, amoksisilin)
4. Karboksipenisilinler(kabenisilin, temosilin, tikarsilin)
5. Üreidopenisilinler (azlosilin, piperasilin, azidosilin) (40)

Penisilinlerin en çok rastlanılan yan etkisi alerjik reaksiyonlardır. Bu etkilere örnek olarak ürtiker, cilt döküntüleri ve nadir olarak görülen anafilaktik şok verilebilir. Bu alerjik reaksiyonların nedeni penisilin ana çekirdeğinin yıkılma ürünü olan penisilicik asit ve 6-APA'nın antijen gibi davranarak proteinlerle kompleks

oluşturmasıdır. Alerjik reaksiyonlar dışında, böbrek hasarı olan hastalarda yüksek doz penisilin uygulanması koma ve konvülsiyonlarla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi toksisitesine neden olur (41).

Sefalosporinlerin ise ana çekirdeğini 7-aminosefalosporanikasit (7-ASA) oluşturur. İlaç olarak kullanılan sefalosporinler, 7-ASA'ya değişik gruplar eklenerek elde edilen yarı sentetik ilaçlardır. 7-ASA çekirdeği, penisilinlerin ana çekirdeği olan 6-APA'ya beta laktam halkası içermesi bakımından benzer. Fakat, 7-ASA çekirdeğinde beta laktam halkası, tiazolidin halkası yerine 6 üyeli olan dihidrotiazin halkasına bağlanmıştır. Bu özellik sefalosporinlerin, beta laktamazlara karşı daha dirençli olmasını sağlamıştır (42,43).

Sefalosporinler etki spektrumlarına göre 4 gruba ayrılırlar. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa doğru gram pozitif etkinlik azalırken, gram negatif etkinlik artar.

Birinci kuşak sefalosporinler, kısmen dar spektrumlu antibiyotikler olup, esas olarak gram pozitif koklara karşı etkinlik gösterirler. Birinci kuşak sefalosporinlerin gram negatif etkinliği düşüktür. Tablo 4.5.1.1.1.'de birinci kuşak sefalosporin grubu antibiyotikler listelenmiştir.

Tablo 4.5.1.1.1. Birinci kuşak sefalosporinler

Oral	Parenteral
Sefaleksim	Sefalotin
Sefaloglisin	Sefazolin
Sefodroksil	Sefasetril
Sefroksadin	
Oral+Parantral	
Sefradin	

İkinci kuşak sefalosporinler, birinci kuşaktaki sefalosporinlerin yapısının değişmesi ile beta-laktamazlara daha dirençli hale geldiklerinden etki spektrumları

biraz daha genişlemiş türevlerdir. Gram pozitif etkinliği birinci kuşaktakilerle benzer olup gram negatif etkinliği artmıştır (43). Tablo 4.5.1.1.2’de ikinci kuşak sefalosporin grubu antibiyotikler gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1.1.2. İkinci Kuşak sefalosporinler

Oral	Parantral
Sefaklor	Sefoksitin
Seftibuten	Sefamandol
Sefprozil	Sefonisid
	Sefotetan
	Sefmetazol
Oral+Parantral	
Sefuroksim	
Sefetamet	

Üçüncü kuşak sefalosporinler, moleküllerinin 7-amino grubunda daha kompleks radikaller içeren, beta-laktamazlara karşı ikinci kuşaktaki sefalosporinlerden daha dirençli ve gram negatiflere karşı daha etkili olan sefalosporinlerdir. Sefoperazon, seftazidim ve seftizoksimin antipsödomonal etkinliği de vardır (43). Üçüncü kuşak antibiyotikler tablo 4.5.1.1.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1.1.3. Üçüncü kuşak sefalosporinler

Oral	Parantral
Sefpodoksim proksetil	Seftriakson
	Sefotaksim
	Seftazidim
	Sefoperazon
	Seftizoksim
	Sefodizim
Oral+Parantral	
Sefiksim	

Dördüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotikler, gram pozitif ve gram negatif bakterilere geniş spektrumlu etki gösterirler. Sefepim, beta-laktamaz enzimlerine en dayanıklı sefalosporindir ve aynı zamanda anti-psödomonal etkilidir. Dördüncü kuşak antibiyotikler tablo 4.5.1.1.4' de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1.1.4. Dördüncü kuşak sefalosporinler

Parantral
Sefepim
Sefpirom

Karbapenem grubu antibiyotiklerin çekirdeği penisilinin çekirdeğine benzer; penisilinlerden farklı olarak beta-laktama bağlı beş üyeli halkada kükürt bulunmaz ve bir çift bağ bulunur. İmipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem karbapenem grubu antibiyotiklerdir. İmipenem, ilk kez klinik kullanıma giren karbapenem grubu bir antibiyotiktir. Beta laktamazlara dayanıklı olduğundan, penisilin ve sefalosporinlere dirençli bakteri türlerinin çoğuna etkilidir. Meropenemle beraber en geniş spektrumlu beta laktam yapısında antibiyotiktir. İmipenemin gram pozitif, meropenemin gram negatif etkinliği biraz daha fazladır. Karbapenem grubu antibiyotikler son derece geniş spektrumlu olduklarından daima son seçenek olarak

kullanılmalıdır, yine bu nedenle sebebi bilinmeyen sepsis gibi ciddi enfeksiyonların ampirik başlangıç tedavisinde kullanılırlar (44).

Diğer bir antibiyotik grubu olan monobaktamların ise çekirdeğinde sadece beta-laktam halkası bulunur, beta laktama bağlı ikinci bir halka bulunmaz. Aztreonam ilk monobaktam grubu antibiyotiktir ve tamamen sentetiktir. Sahip olduğu yan zincirlerle gram negatif bakterilerin ürettiği beta laktamazların çoğuna dirençlidir ve bu nedenle gram negatif bakterilere etkinliği arttırılmıştır. Gram pozitif bakterilere ve anaeroblara etkisizdir ve dar spektrumlu bir antibiyotiktir (45).

Bakteriler tarafından kromozom veya plazmid kontrolünde sentezlenen çok sayıda farklı yapıda beta laktamaz enzimleri bulunmaktadır ve bu nedenle beta laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Bakterilerin, beta laktamaz grubu antibiyotikleri etkisiz hale getirmek için uyguladığı en yaygın direnç mekanizması, bu antibiyotikleri inaktive eden beta-laktamaz enzimleri üretmektir. Fakat bu inhibitörler de, tüm enzim çeşitlerine karşı etkili değildirler.

Beta-laktamaz inhibitörleri zayıf antibiyotik özellikler taşımakta olup, kombine edildikleri antibiyotikleri enzimatik saldırıdan koruyarak, onların etkinleşmesini sağlarlar. Klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam, klinik kullanımda olan beta laktamaz inhibitörlerindedir. Klavulanat, amoksisilin ile; sulbaktam ampisilin ve sefoperazon ile; tazobaktam, piperasilin ile kombine edilmiştir. En etkili beta laktamaz inhibitörü tazobaktamdır (46).

4.5.1.2. Glikopeptidler

Bu grupta bulunan antibiyotikler vankomisin ve teikoplanindir. Büyük yapıli moleküllerdir. Şeker olarak N-asetil-D-glikozamin ve D-mannoz içerirler.

Bakteri hücre duvarını oluşturan peptitlerin terminal D-alanil-D-alanin serisine yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak peptidoglikan zincirinin biyosentezini bloke eder. Molekül büyüklüklerinden dolayı, gram negatif bakterilerin dış membranından geçemezler. Bu nedenle gram negatif bakteriler üzerinde etkili

değildirler. Diğer birçok antibiyotiğe dirençli veya çoklu dirençli gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir.

Vankomisin ilk kullanıma sunulan glikopeptid grubu antibiyotiktir. Vankomisinin nörotoksisite, nefrotoksisite gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Teikoplanin kullanımında nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkiler daha az görülür ve yarılanma ömrü daha uzundur. Bu özellikleri teikoplanini vankomisine göre daha avantajlı kılar (47).

4.5.1.3. Diğerleri

Fosfomisin, trometamol (FT) tuzu olarak bulunur. FT bir fosfonik asittir ve fosfoenolpirüvat analogudur. Peptidoglikan sentezinin ilk basamağında, üridin difosfat-N-asetilmuramik asit formasyonunu katalize eden purivil transferazı inhibe ederek hücre duvarı sentezini engeller. Kimyasal yapısı ve etki mekanizması diğer antibiyotiklere göre daha farklı olduğundan diğer antibiyotiklerle çapraz direnç az görülür.

Fosfomisin gram negatif basillere, gram pozitif koklara göre daha etkindir. Üriner sistem enfeksiyonlarından (ÜSE) izole edilen çoğu gram pozitif ve gram negatif bakteriye geniş spektrumlu etkisi vardır (48).

4.5.2. Bakteri genetik materyali üzerine etki yapan antibiyotikler

Bu antibiyotikler nükleik asit sentezini inhibe ederler. DNA'ya bağımlı RNA polimeraza bağlanırlar ve RNA sentezinin başlamasını inhibe ederler veya DNA giraz'ın (topoizomeraz) A alt birimine bağlanır ve DNA'nın kendi üstüne sarılmasını önleyerek DNA sentezini inhibe ederler.

4.5.2.1. Kinolonlar

Kinolonların kliniğe girmesi; 1962 yılında Leshner ve arkadaşları tarafından anti-malaryal bir ilaç olan klorokin sentezi sırasında nalidiksik asidin tesadüfen

keşfedilmesi ile olmuştur. Kinolonlar, canlı mikroorganizmalardan elde edilen antibiyotiklerden farklı olarak, kimyasal yollarla elde edilen tamamen sentetik antibiyotiklerdir (49).

Kinolonların yapısı iki halkadan oluşmaktadır. Birinci pozisyonda nitrojen, üçüncü pozisyonda karboksil grubu ve dördüncü karbon atomunda oksijen bulunan temel yapısı antibakteriyel etki için şarttır (49).

1970'lerde C-6 pozisyonuna flor eklenmiş ve ilk florokinolon olan norfloksasin elde edilmiştir. Bu değişiklik, gram negatif bakterilere karşı etkinliğini arttırmış, kinolonun hücre içine girişini kolaylaştırmıştır. Daha sonraları bu yapıya piperazinil, metil piperazinil, dimetil piperazinil, metoksi, pirolidinil gibi çeşitli gruplar eklenerek yeni florokinolonlar türetilmiştir (50).

Kinolonlar doza bağımlı bakterisidal etki gösterirler. Bakteri hücreesindeki DNA-giraz (topoizomeras-II) enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu bozarlar. Bunun sonucunda bakteri hücresi bölünme yeteneğini kaybederek, boyuna uzar ve ölür (50).

Klinik kullanıma giren kinolonlar sentez edildikleri sıraya göre kuşaklara ayrılarak sınıflandırılmışlardır.

- 1. Kuşak kinolonlar
Nalidiksik asit, oksolinik asit, sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin
- 2. Kuşak kinolonlar
Norfloksasin, pefloksasin, enoksasin, profloksasin, lomefloksasin, ofloksasin
- 3. Kuşak kinolonlar
Levofloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin, grepafloksasin
- 4. Kuşak kinolonlar
Trovafloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin

Birinci kuşak kinolonlar, aerob gram negatif bakterilere etkili iken gram pozitif aeroblara ve anaeroblara etkisizdirler. Nalidiksik asit dar etki spektrumuna sahiptir ve sadece üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır (51).

İkinci kuşak kinolonlar, gram negatif ve gram pozitif bakterilere etkilidir fakat anaerob etkinlikleri yoktur. Bu grubun ilk üyesi norfloksasindir ve kinolon molekülünün 6. pozisyonuna flor eklenmesiyle elde edilmiştir. 6. Pozisyonda flor taşıyan kinolonlar genel olarak florokinolon olarak adlandırılmışlardır. ÜSE yanında sistemik enfeksiyonların tedavisinde de kullanılırlar (51).

Üçüncü kuşak kinolonların temel özelliği pnömokoklara karşı artmış gram pozitif etkinliğe sahip olmalarıdır ve anaeroblara karşı da etkilidirler. *S. Pneumoniae*'ye etkileri nedeniyle 4. kuşak kinolonlarla birlikte 'solunum yolu kinolonları' olarak adlandırılırlar. Serum yarı ömürleri uzun olduğundan günde tek doz kullanılabilirler.

Dördüncü kuşak kinolonların diğer kuşaklardan en önemli farkları *Bacteroides fragilis* gibi anaeroblara karşı etkinlikleridir. Uzun yarı ömürleri nedeniyle günde tek doz kullanılabilirler (51).

4.5.2.2. Rifampisin

Gram pozitif ve gram negatif koklara, gram negatif basillere, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium leprae*'ya karşı etkili antibiyotiklerdir. Rifampisinler yarı-sentetiktir ve bakterisidal etkinlik gösterirler. DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezini, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek bozarlar. Rifampisinin etkinlik yönünden dezavantajı, duyarlı bakterilerin çoğunda çabuk rezistans oluşturmalarıdır. Bu özelliği nedeniyle genellikle tek başına değil, diğer antimikrobiyal ve antimikobakteriyel ilaçlarla kombine kullanılırlar (52).

4.5.3. Membran bütünlüğünü bozan antibiyotikler

4.5.3.1. Basitrasin

Basitrasin polipeptid yapısında bir antibiyotiktir. Bakteri hücresinin sitoplazmik membranının geçirgenliğini arttırarak bakterisidal etki gösterir. Penisilinlerden farklı olarak gelişimini tamamlamış bakterileri de yok eder. Daha çok deri ve mukoza yüzeyi enfeksiyonlarında kullanılır (53).

4.5.3.2. Polimiksinler

Kompleks polipeptit yapısına sahiptirler. Antibakteriyel etki spektrumları oldukça dardır ve yalnızca gram negatif aerob basillere karşı etki gösterirler. İnsanda polimiksin B ve polimiksin E türleri kullanılmaktadır. Tedavisi zor olan ve çoklu direnç gösteren *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi gram negatiflerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak tercih edilirler. Nörotoksisite ve nefrotoksisite ciddi yan etkilerindedir (54).

4.5.3.3. Daptomisin

Daptomisin, 13 üyeli aminoasitten oluşmuş siklik lipopeptid yapısındadır. Stafilokoklar başta olmak üzere gram pozitif ve dirençli bakterilere karşı hızlı ve yüksek bakterisidal etki gösterirler. Bakteri hücresinin membranında transmembran kanallar oluşturur. Bu kanallardan hücre dışına K^+ iyonları çıkışı olur ve hücre membranında depolarizasyon olur.

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında metisiline duyarlı olan ve metisiline dirençli *S.aureus* izolatlarının etken olduğu kalp rahatsızlıklarında kullanılırlar (55).

4.5.4. Antimetabolitler

Bakteriler, nükleik asitlerin sentezi için folik aside ihtiyaç duyarlar ve kendi sentezledikleri folik asiti kullanırlar. Bu gruptaki antibiyotikler de folik asit sentezini

inhibe ederek etkilerini gösterirler. Sülfonamidler ve trimetoprim bu grupta bulunan antibiyotiklerdendir.

Sülfonamidler, para-aminobenzen-sülfonamid yapısındadırlar. Gram pozitif ve gram negatif birçok bakteriye ve *Actinomyces*, *Plasmodium*, *Chlamydia*, *Toxoplasma spp.*'e karşı etkindirler. Bakterilerde yaşamsal önemi olan folik asit sentezi için gerekli olan p-amino benzoik asit (PABA) yerine geçerek nükleik asit sentezini inhibe ederler. Bakteriostatik etkilidirler (56). Sülfonamidler, esas olarak *Escherichia coli*'nin neden olduğu akut üriner sistem enfeksiyonlarında, sıtma ve toksoplazma tedavisinde etkin olarak kullanılırlar.

Trimetoprimin yapısı, bir sıtma ilacı olan primetamine benzeyen 2,4-diaminopirimidin türevidir. Duyarlı bakterilerin dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA, RNA ve bazı aminoasitlerin sentezini bozarlar.

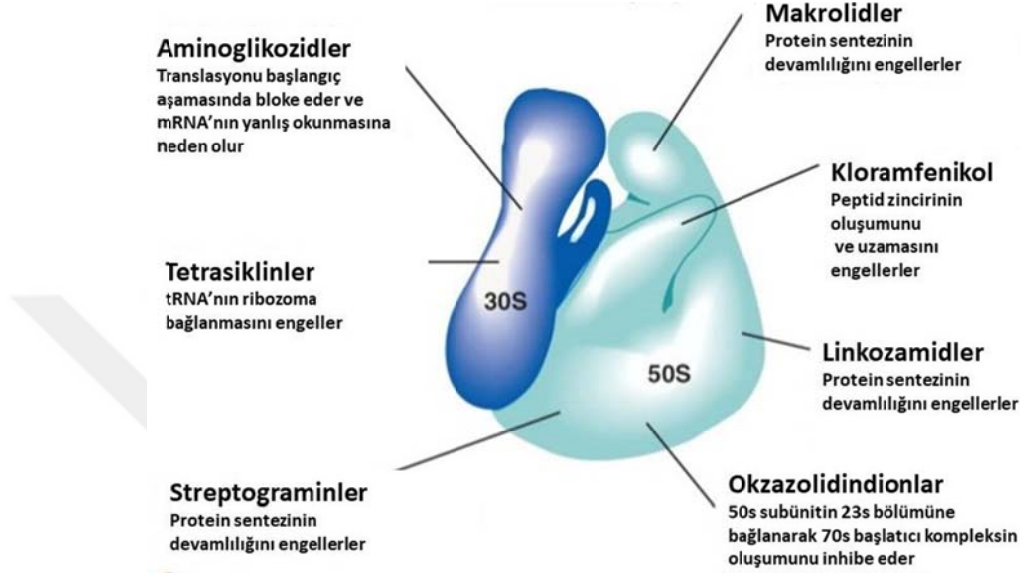
Trimetoprim ve sülfametoksazol tek tek kullanıldıklarında bakteriyostatik etki gösterirken, beraber kullanıldıklarında güçlü bakterisid etki gösterirler. Böbrek dokularına ve idrara yüksek konsantrasyonda geçmeleri ve etken olan *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. Mirabilis*'e karşı etkili olması nedeniyle, üriner sistem enfeksiyonlarında sülfometoksazol ile birlikte kullanılırlar (57).

4.5.5. Protein sentez inhibitörleri

Antibakteriyel spektrumları genellikle geniştir, hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalara etki ederler. Çoğunluğu bakteriyostatik etki gösterir. Bu gruptaki antibiyotikler aşağıdaki mekanizmalardan herhangi biriyle ribozoma etki ederek protein sentezinin oluşumunu inhibe ederler.

- Aminoasitlerin tRNA'ya bağlanmasını inhibe eder.
- mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını veya tRNA-aminoasil kompleksinin m-RNA-ribozom kompleksine bağlanmasını inhibe eder.

- Peptidil transferazın etkinliğini azaltarak peptid bağı oluşumunu inhibe eder.
- mRNA üzerindeki nükleotidlerin(kodonların) tRNA tarafından yanlış çevrilmesini sağlar (19).



Şekil 4.5.5.1 Protein sentez inhibitörleri ve etki mekanizmaları (58)

4.5.5.1. 30S Ribozomal alt üniteye bağlananlar

4.5.5.1.1. Aminoglikozidler

Bu grupta tobramisin, streptomisin, amikasin, gentamisin, netilmisin, isepamisin, kanamisin, paramomisin, dibekasin, sisomisin, neomisin ve spektinomisin bulunur. Bu antibiyotiklerin ortak yapısı, ortada bir heksoza bağlı aminoşekerlerden oluşmalarıdır. Aminoglikozidler fazla polar oldukları için en az lipofilik olan ilaçlardır. Bu özelliklerinden dolayı gastrointestinal sistemden çok az emilirler ve sistemik infeksiyonların tedavisinde sadece paranteral kullanılırlar. Plazmada proteinlere ya hiç bağlanmazlar ya da çok az oranda bağlanırlar. Esas olarak, ekstraselüler sıvıda dağılırlar. Penisilin ve sefalosporinlerle geçimsizlik gösterdiklerinden aynı sıvı içinde verilmezler (59).

Hızlı bakterisid etki yaparlar, gram negatif aerobik basiller üzerine çoğu antibiyotiğe göre daha güçlü etki gösterirler. Buna karşılık, terapötik indeksleri dar olduğu için, ilaç düzeyine bağlı toksisiteyi engellemek için plazma ilaç düzeyini izlemek gerekebilir. Sistemik enfeksiyonlara karşı oral olarak kullanılamazlar, dar spektrumlu antibiyotiklerdir ve nefrotoksik ve ototoksik etkiler görülebilir (59).

Bakteri ribozomlarının 30S alt birimine irreversibl şekilde bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Protein sentezini inhibe eden diğer antibiyotikler genellikle bakteriyostatik olduğu halde aminoglikozidler hızlı bakterisid etki gösterirler. Üriner sistem, akciğer ve intra-abdominal enfeksiyonlar, pelvik enflamatuvar hastalık, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılırlar. En önemli yan etkileri nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisitedir (60).

4.5.5.1.2. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler tetrasiklik bir bileşik olan naftasenkarboksamidden türeyen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bu gruptan ilk, 1948 yılında klortetrasiklin üretilmiştir. Daha sonra tetrasiklin, oksitetrasiklin, demoklosiklin adlı doğal tetrasiklinler ve yarı sentetik tetrasiklinler olan doksisiklin, metasiklin ve minoksilin tedaviye girmiştir. Aralarında kısa (tetrasiklin, oksitetrasiklin), orta (demoklosiklin, metasiklin) ve uzun (doksisiklin, minoksilin) etki süreli olarak üç gruba ayrılırlar (61).

Tetrasiklinler bakteri hücrenin ribozomlarının 30S alt birimine bağlanarak, protein sentezini reversibl inhibe ederler. Peptid zincirine aminoasit eklenmesini imkansız duruma getirirler. Bakteriyostatik etki gösterirler (62).

Oldukça çok sayıda ve çeşitte gram negatif ve gram pozitif bakterilere, Klamidya, mikoplazma, riketsiya ve protozoonlar gibi hücre içi mikroorganizmalara, bazı parazitlere (*Entamoeba histolytica*, *Leishmania major*, *Trichomonas vaginalis*, *Toxoplasma gondii* ve *Plasmodium falciparum*, gibi) karşı etkili olan geniş spektrumlu antibiyotik grubudur (62).

Kolera, granuloma inguinale, boreliozis, riketsiya infeksiyonlarında, klamidya grubu mikroorganizmaların yaptığı psitakozis, trahom, klamidyal pnömoni, inklüzyon konjonktivit gibi hastalıklarda ilk tercih edilen antibiyotik grubudur. Ayrıca tetrasiklinler sekonder veya latent sifiliz tedavisi, nongonokokal üretritler, serviks, üretra, rektum ve farenksin komplike olmayan gonokok gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik bronşitlerin akut alevlenmeleri ve sinüzit tedavisinde kullanılırlar (62). Gebelerde, bebeklerde ve 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmazlar. Ancak başka bir alternatifin olmadığı özel durumlarda son çare olarak kullanılabilirler.

Bulantı, kusma ve ishal sık görülen gastrointestinalyan etkilerindedir. Güneşe maruziyette fotosensitiviteye neden olabilirler. Tetrasiklinler, yeni gelişmekte olan kemik ve dişlerde toplanıp, dişlerde gri, yeşil renk oluşmasına neden olabilir. Nörotoksik etkileri ise başdönmesi, başağrısı, kulak çınlaması, görme bozukluğu, nöromusküler blokaj ve hafıza bozukluklarıdır (62).

4.5.5.2. 50S Ribozomal alt üniteye bağlananlar

4.5.5.2.1. Makrolidler

Yapılarında 14,15 veya 16 üyeli makrosiklik lakton halkası ve buna glikozid bağlarıyla bağlanmış bir veya iki tane şeker bulunur (63). Bakteriyel protein sentezini, bakteri ribozomunun 50S alt ünitesine reversibl olarak bağlanarak peptid zincirinin uzamasını engelleyerek inhibe ederler. Başlıca makrolidler; eritromisin, klaritromisin ve azitromisindir. Bakteriostatik etki gösterirler (64).

Makrolidler hidrofobik bir yapıya sahiptirler ve bu nedenle Enterobacteriaceae türleri, Pseudomonas ve Acinetobacter türleri gibi çoğu gram negatif bakterinin hücre duvarından geçemezler. Bakteriostatik etkilerini hücre içinde gösterdikleri için, bu bakterilere karşı etkisizdirler (65).

Solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesi, üretrit ve servisit, sfiliz gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır (65).

Makrolid grubu antibiyotikler sitokrom P450 3A4 enzim (CYP3A4) inhibitörleridir ve bu yüzden karaciğerdeki CYP3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında etkileşebilmektedir (66).

4.5.5.2.2. Linkozamidler

Linkozamidler, 50S alt ünitesine bağlanarak makrolid gibi etki ederler ve protein sentezinin inhibisyonunu sağlarlar. Bakteriostatik etki gösterirler.

Bu grupta linkomisin ve klindamisin bulunur. Linkomisin, Prolin aminoasidi ile kükürtlü 8 karbonlu amino şeker molekülünün biraraya gelmesiyle oluşmuş bir amiddir. Klindamisinde linkomisin molekülündeki bir hidroksil karbonu yerine bir klor atomunun konulmasıyla elde edilmiştir. Yapılarındaki bu küçük değişiklik, farmakokinetik ve farmakolojik etkilerinde önemli değişikliklere neden olmuştur. Klindamisin linkomisine göre bağırsaktan daha kolay absorbe edilir, antibakteriyel etkinliği daha güçlüdür ve daha az toksiktir (67).

Dar spektrumlu antibiyotiklerdir ve gram pozitif bakteri türlerinin çoğuna ve gram negatif anaerob bakterilerin bazısına karşı etkilidir. Klindamisin bakteriodes türlerine (en dirençli tür olan *bacteriodes fragilis* dahil) karşı en etkili olan antibiyotiktir. Batın ve pelvis içi enfeksiyonlarda, deri ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında, stafilokoksik osteomyelitte de etkindir ve kullanılırlar (67).

4.5.5.2.3. Streptograminler

Streptograminlerin etki mekanizması makrolidlerinki gibidir. Duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt birimine makrolid ve linkozamidlerin bağlandığı yerden bağlanır ve onlarınine benzer şekilde protein sentezini inhibe eder. Bu yüzden bu üç grup arasında çapraz direnç sıklıkla görülür (68).

Metisiline dirençli stafilokoklar, pnömokoklar, streptokoklar, *Corynebacterium* türleri, *Clostridium perfringens*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*'e etki ederler. Penisilin, metisilin

ve glikopeptitlere yanıt vermeyen ağır enfeksiyonlarda, nozokomiyal pnömonilerde kullanılır (68).

4.5.5.2.4. Kloramfenikol

Kloramfenikol, dikloroasetikasit içeren bir nitrobenzen türevidir. Geniş spektrumlu ve vücuda dağılımı iyi bir ilaçtır ama çok seyrek de olsa irreversibl aplastik anemiye neden olur. Bu nedenle, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda ve daha etkili veya eşit etkide alternatifi bulunmayan durumlarda tercih edilir. Yenidoğan ve çocuklarda bakteriyel menenjitlerin tedavisinde, penisilin alerjisi varsa kloramfenikol kullanılabilir.

Kloramfenikol, bakteriyel protein sentezini, bakteri ribzomlarının 50S alt birimine bağlanarak, peptid zincirinin uzamasını engelleyerek inhibe eder (69).

4.5.5.2.5. Oksazolidinonlar

Daha önce kullanıma giren antibakteriyel ilaçlara rezistans gelişmesi sonucu hastane enfeksiyonu yapan gram pozitif bakterilere karşı geliştirilmiştir (70). Özgün bir yapısı ve etki mekanizması vardır. Oksazolidinonların yapısında 2-oksazolidin bulunur (71).

Oksazolidinonların etki mekanizması kendine özgüdür. Bakteriyel ribozomda 50s subünitin 23s bölümüne bağlanarak 70s başlatıcı kompleksin oluşumunu inhibe eder ve protein sentezini engeller. Etki mekanizması kendine özgü olduğundan dolayı diğer antibiyotiklerle çapraz direnç göstermez (72).

Bakteriostatik etkilidirler. İlaç alındıktan sonra 1-2 saat içinde maksimum plazma seviyesine ulaşır. Eliminasyonu renal tübüler rezorbsiyonla olur (71).

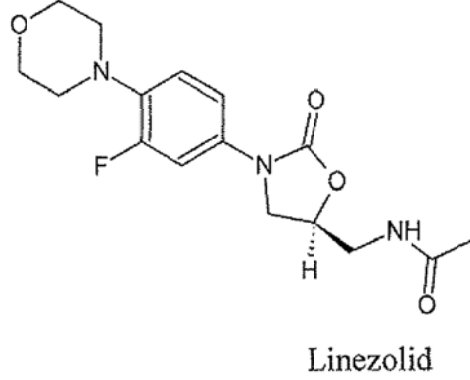
2014 yılına kadar linezolid, FDA tarafından onay almış tek oksazolidinon türevi antibiyotiktiydi (73,74).Son olarak 2014 yılında tedizolid, yumuşak deri ve

doku enfeksiyonlarında oksazolidinon türevi olarak kullanıma girmiştir (75,76,77,78).

4.6. Linezolid

4.6.1. Linezolidinyapısı

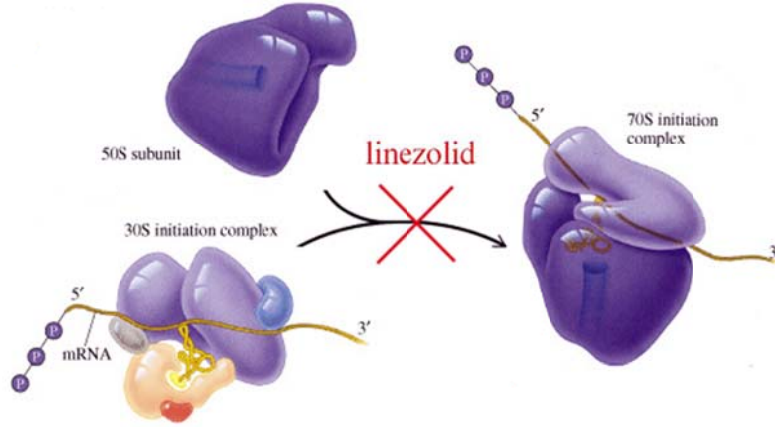
Linezolid, daha önce kullanıma giren antibakteriyel ilaçlara rezistans gelişmesi sonucu hastane enfeksiyonu yapan gram pozitif bakterilere karşı geliştirilmiş oksazolidinon türevi antibakteriyel bir ilaçtır. Sentetik bir üründür ve özgün bir yapısı bulunmaktadır.



4.6.1.1. Linezolidin kimyasal yapısı (79)

4.6.2. Linezolidin etki mekanizması

Bakteriyel ribozomda 50s subünitin 23s bölümündeki peptidil transferaza bağlanarak 70s başlatıcı kompleksin oluşumunu inhibe ederek protein sentezini ilk basamakta engeller. Etki mekanizması kendine özgü olduğundan dolayı diğer antibiyotiklerle çapraz direnç göstermez. Bakteriostatik etkilidirler (80).



Şekil4.6.2.1.Linezolidin etki mekanizması (81)

4.6.3. Linezolidin klinik kullanımı

Linezolid, toplum kökenli ve nozokomiyal pnömonide çok ilaca dirençli grampozitif bakteri enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Komplikasyonsuz ve komplikasyonlumetisiline dirençli *Stafilokok aureus* (MRSA) ilişkili deri ve yumuşak deri enfeksiyonlarında, MRSA ilişkili toplum kökenli veya nozokomiyal pnömonide, vankomisine dirençli enterokok (VRE) bakteremisinde, MRSA ve VRE enfeksiyonlarında, penisilin dirençli ve makrolid dirençli streptokok ve pnömokoklarda kullanılır (80).

4.6.4. Linezolidin Farmakokinetiği

Linezolid dozu 12 saatte bir 600 mg'dır. Oral yolla alımından 0,5- 2 saat sonra kararlı duruma ulaşır ve pik serum konsantrasyonu (C_{max}) 15-27mg/L'dır(82). Dağılım hacmi 40-50 litre total vücut su içeriğine yaklaşır. Linezolid %30 oranında proteine bağlanır ve bu molekül geniş çeşitlilikte dokuların (yağ, kemik, eklemler, kas, serebrospinal sıvı) içine tamamen aktif konsantrasyonlar halinde nüfuz eder. Ayrıca, akciğer ve tüm solunum yoluna yüksek penetrasyon gösterir (83).

Plazma eliminasyon yarı ömrü 3.4-7.4 saattir. Bir aminoasetik asit ve bir hidroksietil glisin olmak üzere iki inaktif metabolite metabolize olur (82). Linezolid yaygın bir dağılım gösterir ve hem renal hem de renal olmayan mekanizmalar ile elimine olur. Linezolid dozunun, böbrek dışı klerens oranı %65, idrarla değişmeden

atılan kısmı ise yaklaşık %30 kadardır. Ayrıca, örneğin beta-laktam gibi hidrofilik antimikrobiyal ajanların farmakokinetiği, sepsis ve/veya septik şok sırasında oluşan patofizyolojik değişimlerden etkilenirken, linezolidin farmakokinetiği büyük ölçüde etkilenmez (84).

Eliminasyonu renal tübüler rezorbsiyonlardır. Sağlıklı gönüllülerde, renal klirens ortalama 30-50 ml/dk, böbrek dışı klirens 70-150 ml/dk'dır. Bu yüzden renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez. Yine de, linezolid diyalizden sonra kullanılmalıdır, çünkü dozun %30-40'ı hemodiyaliz ile temizlenir (85,86).Linezolid kısmen lipofilik bir ilaçtır ve renal veya hepatik bozuklukta farmakokinetik davranışının değişmesi beklenmez. Linezolidin oksidatif metabolizması non-enzimatiktir ve hepatik mikrozomal oksidatif sistemle (P450) metabolize olmaz. Sitokrom P450 yoluyla metabolize olan ilaçlarla ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez (84).

4.6.5. Linezolidin istenmeyen etkileri

En sık görülen yan etkileri ishal, mide bulantısı, kusma ve baş ağrısıdır. Ateş görülebilir, deride döküntü oluşabilir. Vajinal ve oral kandidiaza neden olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma meydana gelebilir (87, 22).

Hematolojik toksisite, hemoglobinin %25 azalması, platelet sayısının %25 azalması ve/veya nötrofil sayısının %50 oranında azalması olarak tanımlanır. Linezolid tedavisi uzadıkça hematolojik yan etki görülme sıklığı artmıştır. Genellikle 14 günlük kürden uzun süren tedavilerde, hematolojik yan etki daha çok gözlemlenmiştir. Trombositemi, anemi, alyuvar aplazisi, pansitopeni bu yan etkilerdendir (87,88).

Linezolid özellikle 2 haftadan uzun süreli tedavilerde, kemik iliği depresyonuna neden olabilir. Linezolidin 2 haftadan uzun kullanılması durumunda ve linezolid tedavisine başlamadan miyelosüpresyonu var olan, beraberinde kemik iliği süpresyonuna neden olan ilaç kullanan, eş zamanlı olarak başka bir antibiyotiğin daha kullanıldığı veya linezolide başlamadan başka bir antibiyotik daha kullanmış

hastalarda tüm kan sayımı haftalık gözlemlenmelidir. Eğer miyelosüpresyon kötüleşirse linezolid tedavisi kesilmelidir. Miyelosüpresyona neden olan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır (83).

Nöropati ve laktik asidoz, özellikle linezolid tedavisi 4 haftayı geçtikten sonra gözlemlenen yan etkileridir (80). Periferik nöropati genellikle, ekstremitelerin parestezi olması veya uyuşması olarak ortaya çıkar. Optik nöropati; görme kaybı ile ortaya çıkar, renk ve keskinliğin kaybı ile ilerler. İlacın kesilmesiyle semptomlar kaybolduğu gibi, kalıcı hasar bıraktığı vakalar da olmuştur (89). Laktik asidoz; serum pH < 7,25 ve serum laktat > 4 mmol/l olduğu durumdur. Laktik asidozun semptomları; bulantı, kusma, kilo kaybı, hiperventilasyon ve taşipnedir. Bazı hastalarda linezolid tedavisi metabolik asidozu daha kısa zamanda indükleyebileceğinden, hastanın serum laktik asit düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir (90).

4.6.6. Linezolidin farmasötik şekilleri

Linezolid 3 formda bulunurlar.

- 2 mg/ml infüzyon torbası veya flakon
- 100 mg/5 ml oral süspansiyon
- 600 mg tablet

Linezolid, oral uygulandığında hızla emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır. Biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Bu nedenle doz ayarlamasına gerek duyulmadan oral veya intravenöz yoldan verilebilir. Oral kullanımının olması hastane dışında ayaktan tedavi edebilme imkanı da getirmektedir (83).

4.6.7. Linezolidde direnç gelişimi

Linezolid molekülü, sentetik yapısı ve çapraz direnç olmaması dahil olmak üzere birçok avantajlı özelliğe sahiptir. Bu maddenin sentetik yapısı, doğal olarak oluşan direnç mekanizmaları için düşük bir ihtimal teşkil eder (91).

Linezolide karşı direnç spesifik nokta mutasyonları ile olmaktadır. Mutasyonlar genellikle 23S rRNA'da bulunan 2576 pozisyonunda olan değişimlerin, linezolidin bağlanması azaltması yoluyla olmaktadır. Diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı bir şekilde etki ettiklerinden çapraz direnç bulunmamaktadır. Linezolid ile aynı hedef bölgelere sahip diğer antibiyotiklere dirençli izolatlar bile, bu ilaca duyarlı kalmaya devam etmiştir (92).

Linezolidle ilgili ilk direnç gelişimi raporu 2002 yılında yayımlanmıştır. Bu raporda direnç sebebi olarak 23S rRNA'daki domain beş içindeki G2576U gen mutasyonu gösterilmiş ve direnç gelişimi daha önce uzun süreli linezolid kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (93).

Stafilokoklarda linezolid direnci çok nadir görülür. *In-vitro* olarak linezolide dirençli enterokok suşları izole edilmiştir. Buna ribozomun 23S alt birimindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir (94).

Road ve arkadaşları 2004 yılında VRE'lerdeki linezolid direncini, 23S rRNA genindeki domain beş içindeki tek G2576U gen mutasyonu ile ilişkilendirmişlerdir (95). Ferrel ve arkadaşları makrolide dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarında linezolid direnci bulmuş ve direnç yine ribozomal mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (96).

4.6.8. Linezolide tolerans gelişimi

Bazı ilaçlar uzun süre devamlı kullanıldıklarında, başlangıçtaki dozun etkisi zaman geçtikçe düşmekte ve etki süresi de kısalmaktadır. Aynı etkiyi görebilmek için ilacın dozunu arttırmak gerekir. Bu duruma tolerans gelişimi denir. Aynı farmakolojik gruptan olan ilaçlardan birine tolerans kazanan kimse diğerine karşı da tolerans geliştirebilir. Buna da çapraz tolerans adı verilir. Yapılan çalışmalarda linezolidin yetişkinlerde ve çocuklarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (97).

4.6.9. Linezolidin etki profili

In vitro stafilokoklar ve enterokoklar için bakteriyostatik; streptokoklar, pnömokoklar dahil olmak üzere bakterisidal etkilidirler. Fakat streptokoklar üzerindeki bakterisidal etkisi diğer bakterisidal ajanlardan daha düşük düzeydedir (98).

Linezolid, gram-negatif patojenlere karşı sınırlı etki gösterir. *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* türleri, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Bordatella pertussis*'e karşı *in-vitro* olarak etkin kabul edilir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus* türlerinin dahil olduğu *Enterobacteriaceae* ailesine karşı etkisizdir (99).

Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), MRSA, çoğul ilaç direnci olan *S. pneumoniae*'lar, vankomisin duyarlı ve dirençli *Enterococcus fecalis* ve *Enterococcus faecium*, A ve B grubu streptokoklar dahil olmak üzere Gram pozitiflere karşı güçlü etkinlik gösterir. *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium* türleri, *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Rhodococcus* türlerinin dahil olduğu diğer Gram pozitiflere karşı yeterli etki gösterir. Stafilokok türlerine olan etkisi vankomisine eşittir (94,100). Gram-pozitif anaerop olarak *Clostridium difficile* ve *Clostridium perfringens*'e karşı olan etkileri vankomisine benzerlik gösterir (99).

4.6.10. Linezolidin ilaç etkileşimleri

Linezolid birçok ilaç grubu ile hem farmakokinetik ve farmakodinamik olarak etkileşim gösterir. En çok etkileşim gösterdiği ilaç gruplarından bir tanesi seçiciserotonin gerialım inhibitörleridir (SSRI). Bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında, serotonin reseptörlerindeki duyarlılığın artmasına bağlı, omurikte yükselen serotonerjik aktivite sonucu, santral sinir sistemde (SSS) meydana gelen toksik bir durum ortaya çıkar. Bu toksik duruma serotonin sendromu denir (101). Ayrıca, linezolidin reversibl, zayıf ve non selektif monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olmasından dolayı, moklebemid gibi MAOI, klorpramin gibi trisiklik

antidepresanlar(TCA), ve petidin, tramadol, fentanil gibi opioid analjezikler ile beraber kullanılması da serotonin sendromuna veya SSS ekzitasyonuna/depresyonuna sebep olabilir (89,102).

Serotonin toksisitesi nedeniyle, serotonin modölatörleri, linezolid uygulamasından en az 2 hafta önce kesilmelidir. Linezolide daha erken başlanması gerekiyorsa, alternatif ilaçlar bulunup bulunmadığı değerlendirilmeli; linezolidten beklenen fayda, serotonin toksisitesi riskine ağır basıyorsa, serotonin modölatörü derhal kesilerek serotonin toksisitesi işaretleri 2 hafta boyunca takip edilmelidir (108).

Kan şekerini düşüren ilaçlar (sülfametoksazol, insülin) ve linezolid birlikte kullanıldıklarında, hipoglisemi riski artabilir. Çünkü MAOI kan şekerini düşüren ilaçların hipoglisemik etkisini, insülin sekresyonunu uyararak şiddetlendirebilir (103). Klaritromisin ve linezolidin birlikte kullanımı linezolid maruziyetinde artışneden olabilir. Linezolid ve klaritromisin'in birlikte uygulanmasından sonra potansiyel linezolid toksisitesinin izlenmesi ve linezolid doz azaltımı gerekebilir (104).

Rifampisin'in linezolidle beraber kullanımı da linezolidin serum seviyelerinde azalmaya yol açarak etkisinin azalmasına neden olabilir (105). Morata ve arkadaşları yaptıkları çalışmada linezolidin tek başına ve rifampisinle kombine halde protez eklem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımlarını incelemiş ve rifampisin'in linezolidin serum seviyelerinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (106).

Linezolid ve sempatomimetikler (salbutamol, psödoefedrin, fenilpropanolamin) birarada kullanıldıklarında; linezolid sempatomimetiklerin hipertansif etkisini arttırabilir, kan basıncında yükselme görülebilir. Bu yüzden linezolid alan hastalarda sempatomimetik ilaçların başlangıç dozu düşürülmeli ve kan basıncındaki yükselme takip edilmelidir (107). Linezolid kalsiyum kanal blokörleri (diltiazem) ile birlikte kullanıldığında hipotansif etki artar (109).

Linezolid ile uzun süreli tedavi gören hastalarda kemik iliği depresyonu görülebilir. Bu yüzden miyelosüpresyona neden olan başka ajanlarla (gansiklovir, valgansiklovir) birlikte alımı durumunda miyelosüpresyon gelişebileceğinden veya şiddetlenebileceğinden tam kan sayımı izlenmelidir (25).

Yine kemik iliği depresyonuna neden olan ilaçlar ve B₁₂ vitamini eş zamanlı olarak kullanıldığında, B₁₂ vitaminin etkilerinde azalmaya ya da gecikmeye neden olabilirler. Bu nedenle megaloblastik anemili hastalarda linezolid kullanımına dikkat edilmeli ve B₁₂ vitamini seviyeleri ölçülmelidir (110, 111).

Linezolid ve antiemetikler (5HT₃ reseptör antagonistleri, ondansetron) birlikte kullanıldıklarında serotonerjik etkide artma olabilir. Eşzamanlı kullanıldıklarında hastalar serotonin riskine karşı izlenmelidir (112). Yine linezolidin metoklopramit ile birlikte kullanımı metoklopramitin yan etki/toksik etkilerini artırabilir veya serotonin sendromuna neden olabilir (113).

Linezolid, vasopressör ajanlar (epinefrin, norepinefrin) ve dopaminerjik ajanlar (dopamin, dobutamin) ile birlikte kullanıldığında kan basıncında artışa sebep olabilir. Bu nedenle, bir arada kullanılmamalıdır (25).

Lovett ve arkadaşlarının yoğun bakım servisinde gözlemledikleri bir vakada linezolid uygulamasının dopaminin inotropik etkilerini kuvvetlendirdiği gözlemlenmiştir (114).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Evreni

2014 Ocak-2015 Aralık tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi görmüş linezolid kullanan hastaların; yaş, cinsiyet ve yattıkları servis gözetmeksizin hasta dosyaları retrospektif olarak taranmış ve eşzamanlı kullandığı ilaçlarla olan etkileşimleri incelenmiştir.

Çalışma için gerekli Etik Kurul Onayı, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.04.2016 tarihinde 213 karar numarası ile alınmıştır.

5.2. Yöntem

Çalışmada linezolid ile olan ilaç etkileşimleri elektronik ortamda Medscape, Micromedex, RxMediaPharma, Drugs.com kaynaklarından yararlanılarak etken madde bazında tarandı. Ayrıca, Stockley's Drug Interaction kitabı kullanıldı ve birçok bilimsel makaleden yararlanılarak linezolidin diğer ilaçlarla olan etkileşimi incelendi.

5.3. İlaç Etkileşimlerinin Tanımlanması

İlaç etkileşimleri; ciddi etkileşimler, anlamlı etkileşimler, orta derecede etkileşimler, kontrendike etkileşimler ve minör etkileşimler olarak 5 ana başlık altında değerlendirilmiştir.

- a. Ciddi etkileşim, hayatı tehdit edici olabilir. Ciddi yan etkileri en aza indirmek veya önlemek için tıbbi müdahalede bulunmak gerekebilir.
- b. Anlamlı etkileşim, hastanın genel durumunu kötüleştirebilir. Bulgular yakından takip edilmelidir. İhtiyaç halinde tıbbi müdahale ve tedavi değişikliği yapılabilir.

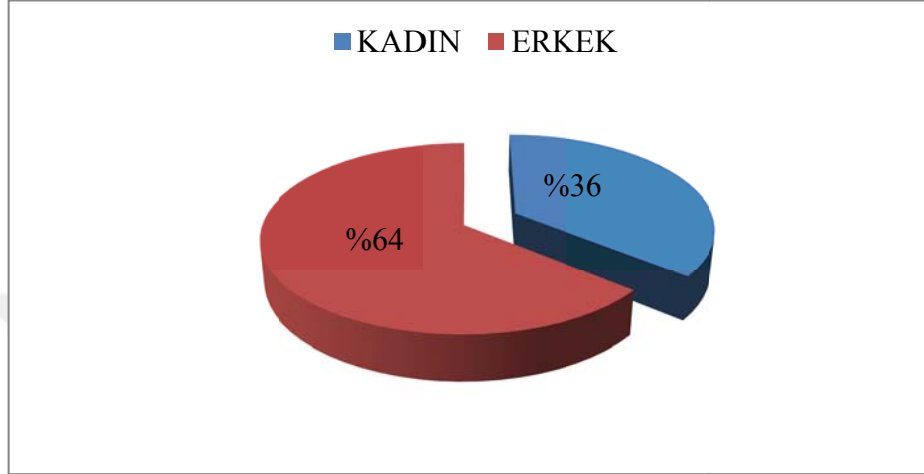
- c. Orta derecede etkileşim, hastanın durumunu daha da kötüleştirebilir ve tedavide bir değişikliği gerektirebilir.
- d. Kontrendike etkileşimde ilaçlar, eşzamanlı kullanım için uygun değildir, kullanılmamalıdır.
- e. Minör etkileşim, klinik etki üzerinde daha az değişikliğe neden olur. Belirtiler yan etkilerin sıklığı veya şiddetinde bir artış içerebilir ancak genelde tedavide başlıca bir değişikliği gerektirmez (115).

5.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) sürüm 20.0.0 paket programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde çoklu karşılaştırmalar için one way ANOVA/Tukey testi kullanılırken, tekli karşılaştırmalarda kolon istatistiği uygulanmıştır. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

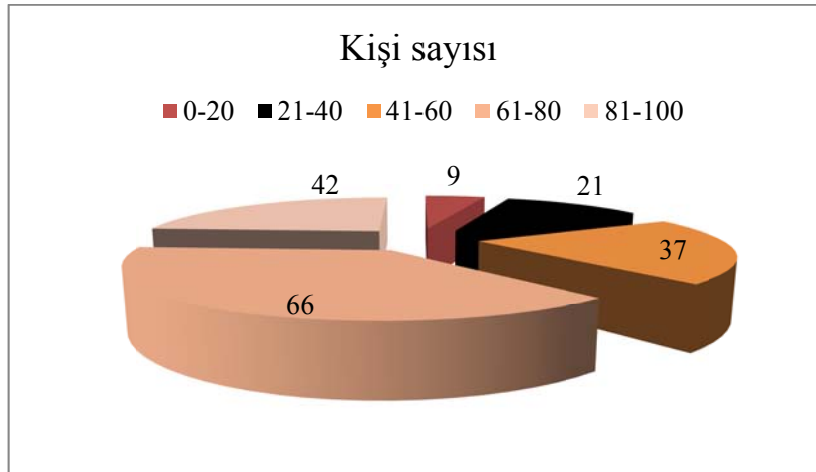
6. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen hastaların %64'ü erkek (n=112), %36'sı kadındır (n=63) ve şekil 6. 1'de gösterilmiştir.



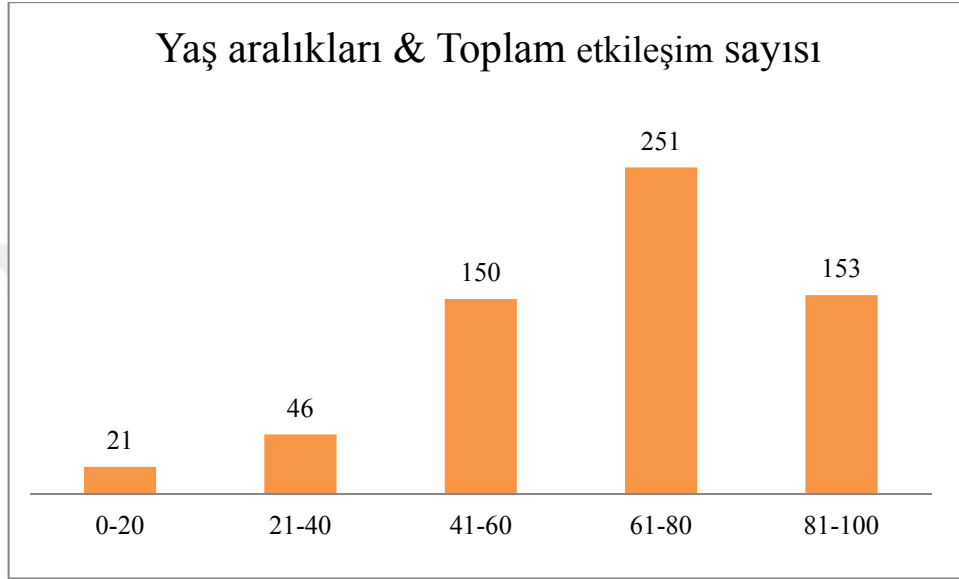
Şekil 6.1. Çalışmada incelenen hastaların cinsiyetlerinin oranı

Hastaların yaş dağılımları incelendiğinde 0-20 yaş arası 9 hasta, 21-40 yaş arası 21 hasta, 41-60 yaş arası 37 hasta, ve sırasıyla 61-80 ile 81-100 yaş arası 66 ve 42 hasta bulunmaktadır. Yaş dağılımına göre hasta sayısı şekil 6.2' de gösterilmiştir.



Şekil 6.2. Hasta sayılarının yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş aralıklarına göre etkileşim sayısının dağılımı incelenmiş ve şekil 6.3'de gösterilmiştir. Buna göre etkileşim sayısı 0-20 yaş aralığındaki hastalarda 21 ve 21-40 yaş aralığında hastalarda 46 bulunurken; toplam etkileşim sırasıyla 41-60 yaş aralığında 150, 61-80 aralığında 251 ve 81-100 yaş aralığında ise 153 adet olarak belirlenmiştir.



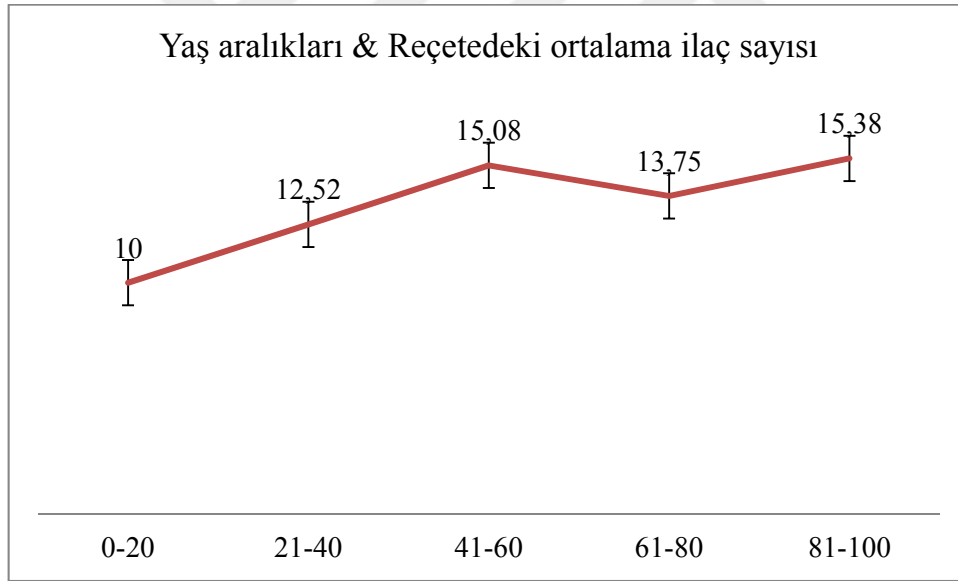
Şekil 6.3. Toplam etkileşim sayısının yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş dağılımına göre etkileşim türlerini incelediğimizde minör etkileşim, orta dereceli etkileşim, ciddi etkileşim, anlamlı etkileşim ve kontrendike etkileşimin en çok görüldüğü yaş aralığı 61-80 olduğu gözlenmiştir. Yine linezolid kullanan kişi sayısı en çok 61-80 yaş aralığındaki hasta grubudur. Etkileşim türlerinin en az görüldüğü yaş grubu da 0-20 yaş aralığı olmuştur. Her yaş aralığında en sık görülen etkileşim türü orta düzeydeki etkileşimdir. Tablo 6.1'de yaş aralıklarına göre etkileşim türlerinin dağılımı gösterilmiştir. Tabloda verilmeyen diğer bir önemli veri ise 0-20 yaş aralığında 4 kişide, 21-40 yaş aralığında 6 kişide, 41-60 yaş aralığında 5 kişide, 61-80 yaş aralığında 7 kişide, ve 81-100 aralığında sadece 1 kişide hiç etkileşim görülmemiştir.

Tablo 6.1. Yaş aralıklarına göre etkileşim türlerinin sayısı

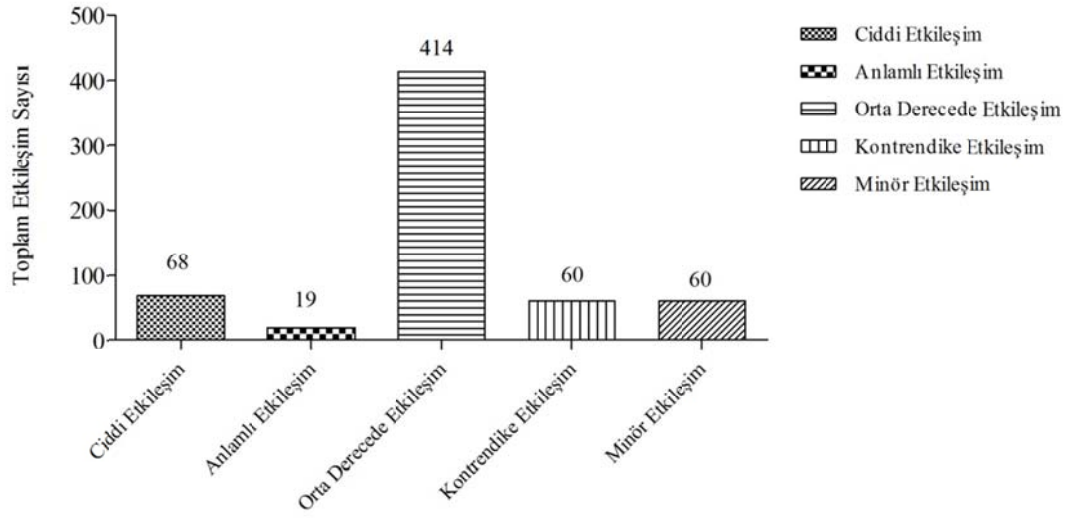
Yaş aralığı	Kişi sayısı	Minör Etkileşim	Orta dereceli etkileşim	Ciddi etkileşim	Anlamlı Etkileşim	Kontrendike etkileşim
0-20	9	1	13	1	3	3
21-40	21	4	25	6	4	7
41-60	37	13	100	20	3	14
61-80	66	25	165	27	5	29
81-100	42	16	111	15	4	7

Diğer önemli bir veri ise belirli yaş aralıklarında bulunan hastalara yazılan reçetedeki bulunan ortalama ilaç sayısıdır. Şekil 6.4'de gösterildiği üzere 0-20 arasındaki hastalarda reçetedeki ortalama ilaç sayısı 10 iken, 21-40 yaş arasındaki hastalarda 12,52; 41-60 yaş aralığında 15,08 ve son olarak sırasıyla 61-80 ve 81-100 yaş aralıklarında ise 13,75 ve 15,38'dir.



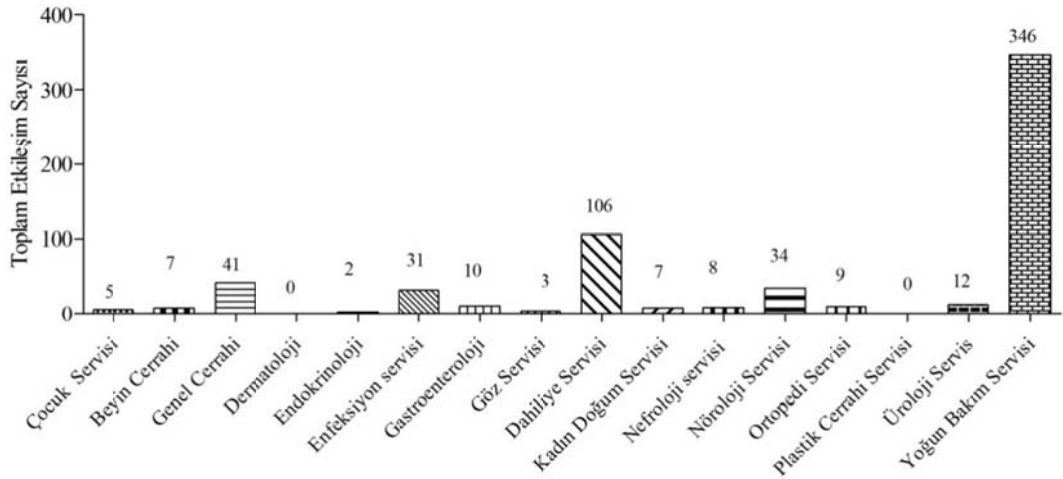
Şekil 6.4. Yaş aralıklarına göre reçetedeki ortalama ilaç sayısı

Linezolid kullanımı sonucu rastlanan etkileşim türleri şekil 6.5'de görülmektedir. Buna göre, 621 adet etkileşimin 68'i ciddi, 19'u anlamlı, 414 tanesi orta dereceli, 60'ı kontrendike ve kalan 60'ı ise minör etkileşimdir.



Şekil 6.5. Karşılaşılan etkileşim türlerinin sayısı

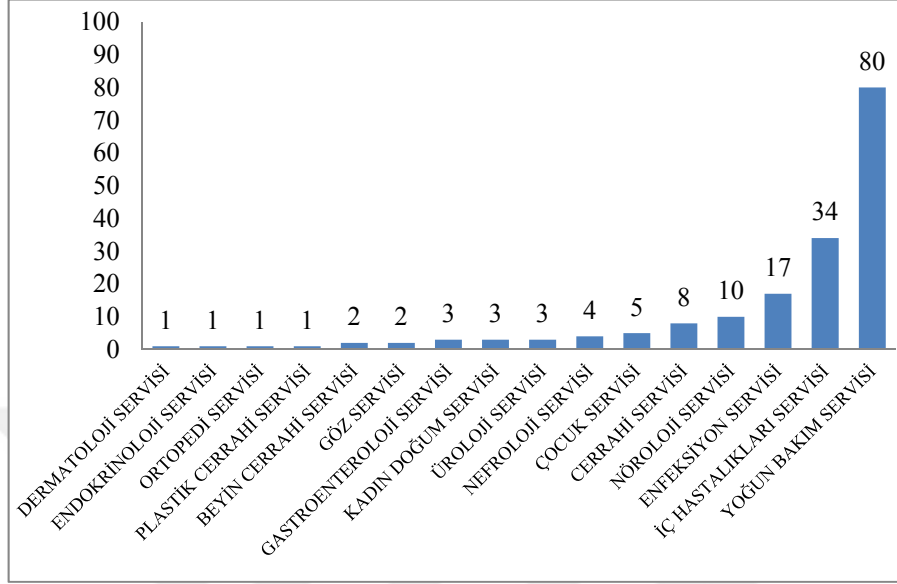
Çalışmamızda toplam etkileşim sayısının (n=621) servislere göre dağılımı incelenmiş ve sonuçları şekil 6.6'da gösterilmiştir. Grafiğe bakıldığında en çok etkileşim yoğun bakım servisinde belirlenmiştir. Dermatoloji ve Plastik Cerrahi servislerinde ise hiç etkileşime rastlanmamıştır.



Şekil 6.6. Toplam etkileşim sayısının servislere göre dağılımı

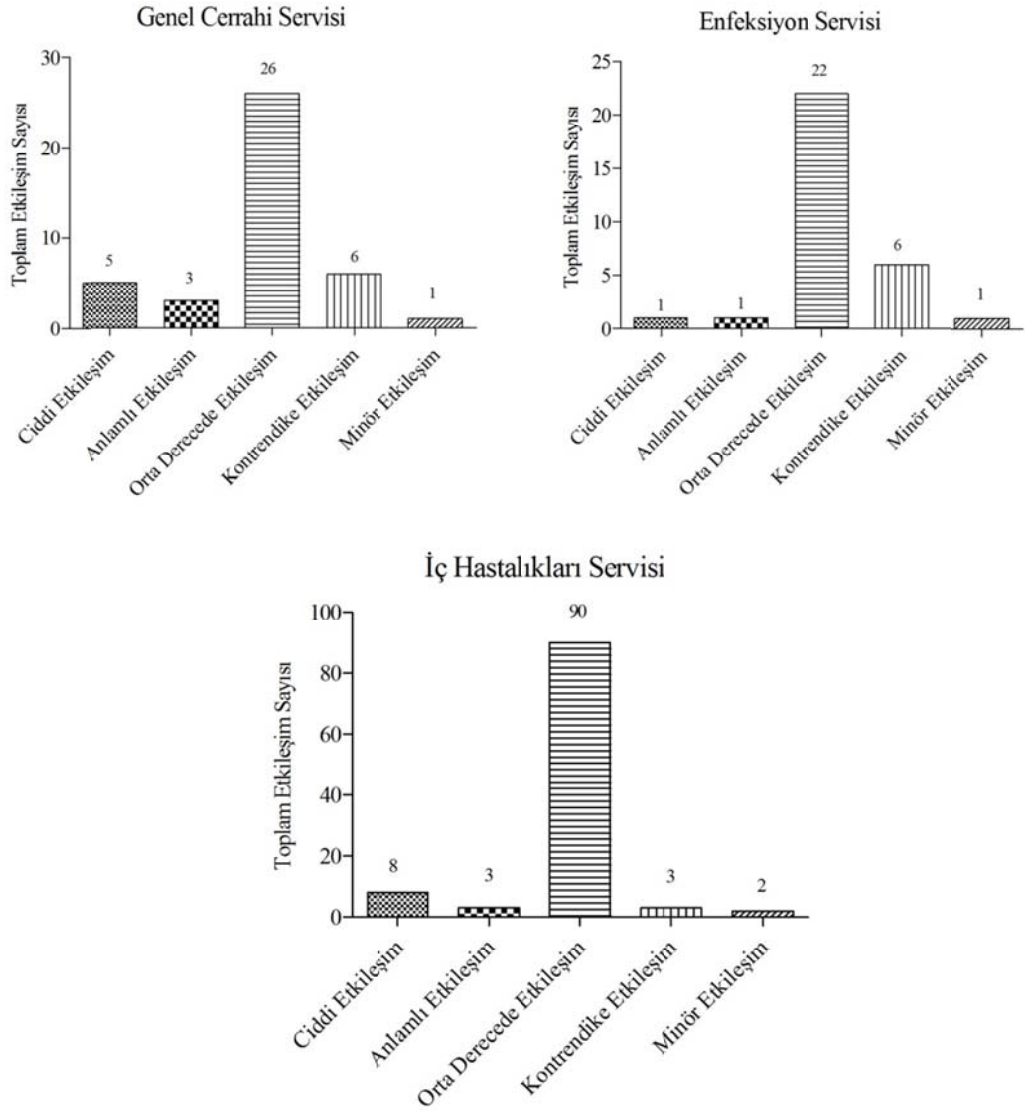
Linezolid tedavisi alan hastaların yattıkları servislere göre dağılımı şekil 6.7'de gösterilmiştir. Dermatoloji, endokrinoloji, ortopedi ve plastik cerrahi

servislerinde linezolid kullanan birer hasta bulunmaktadır. İç hastalıkları servisinde 34 hasta ve yoğun bakım servisinde 80 hasta linezolid kullanmaktadır.



Şekil 6.7. Linezolid tedavisi gören hastaların servislere göre dağılımları

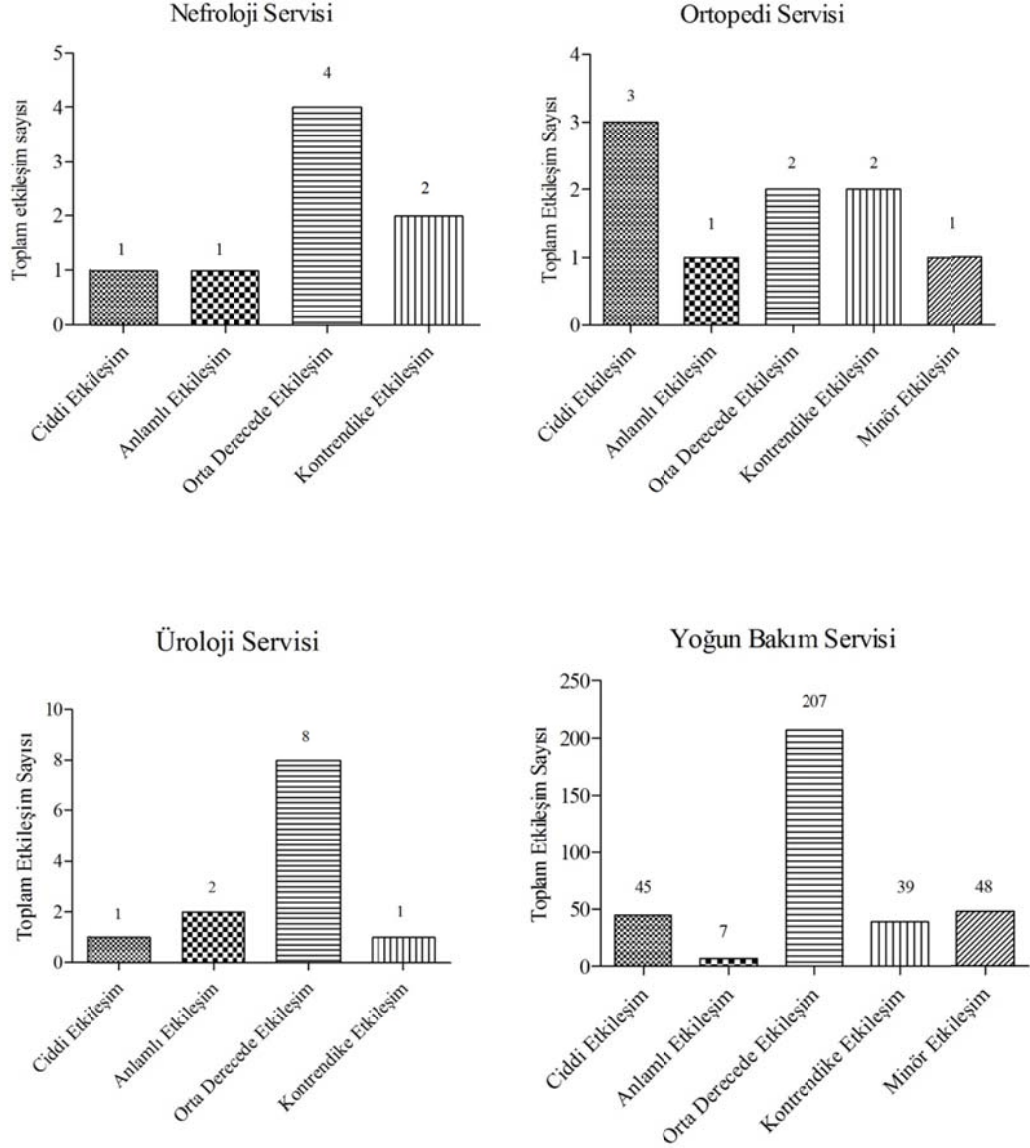
Çalışmamızda, etkileşim türlerinin servislere göre dağılımı incelenmiş, şekil 6.8'de gösterilmiştir. Genel Cerrahi servisinde 5'i ciddi, 3'ü anlamlı, 26'sı orta derecede, 1'i minor ve 6'sı kontrendike etkileşim olmak üzere toplam 41 etkileşim görülmüştür. Enfeksiyon servisinde görülen toplam 31 etkileşimin, 1'i ciddi, 1'i anlamlı, 22'si orta derecede, 1'i minör, 6'sı kontrendike etkileşimdir. İç hastalıkları servisinde ise toplam 106 etkileşim görülmüştür. Bunların 8'i ciddi, 3'ü anlamlı, 90'ı orta derecede, 2'si minör, 3'ü kontrendike etkileşimdir.



Şekil 6.8. Genel Cerrahi, Enfeksiyon ve İç hastalıkları servislerinde karşılaşılan etkileşim türleri ve sayıları

Nefroloji servisinde toplam 8 etkileşim görülmüş ve bunların 1'i ciddi, 1'i anlamlı, 4'ü orta dereceli, 2'si kontrendike etkileşim olarak ortaya çıkmıştır. Ortopedi servisinde ortaya çıkan toplam 9 etkileşimin 3'ü ciddi, 1'i anlamlı, 2'si orta dereceli, 1'i minör ve 2'si ise kontrendike etkileşimdir. Üroloji servisinde ise 1'i ciddi, 2'si anlamlı, 8'i orta dereceli, 1'i kontrendike etkileşim olmak üzere toplam 12 etkileşim ile karşılaşılmıştır. Son olarak, yoğun bakım servisinde toplam 346 etkileşim görülmüştür. Bunların 45'i ciddi, 7'si anlamlı, 207'si orta dereceli, 48'i

minör, 39'u kontrendike etkileşimdir. Etkileşim türlerinin bu servislere dağılımı şekil 6. 9'de gösterilmiştir.



Şekil 6.9. Nefroloji, Ortopedi, Üroloji ve Yoğun Bakım servislerinde karşılaşılan etkileşim türleri ve sayıları

Yapılan istatistiksel analizlerin hiçbirinde anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

7. TARTIŞMA

Potansiyel ilaç etkileşimleri, ilaçların bilinen farmakolojik özelliklerinden tahmin edilebilen etkileşimlerdir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin listesi çok uzundur ve en az 2500 ilaç çiftini içerir (14).

İlaç etkileşimi olan ilaçların birlikte kullanımı çok ciddi advers reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bazen ise, özellikle geniş terapötik indekse sahip ilaçlar birlikte kullanıldığında klinik olarak önemsiz veya teorikte kalabilen etkileşimler olabilir. Dahası, potansiyel bir ilaç etkileşimi hastanın genel durumuna göre hiç ortaya çıkmayabilir. Eğer etkileşimsiz ilaç alternatifi yoksa, uygun önlemler alınarak, hastanın takip edilmesi ile etkileşime giren ilaçların bir arada güvenle verilmesi sağlanabilir (116). Örneğin geriatrik hastalarla yapılan bir çalışmada potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine maruz kalan hasta sayısı %35-60 arasında iken, bu hastaların sadece %5-15'inde klinik olarak anlamlı advers etki görülmüştür (117).

Çalışmamızda yaş aralıkları 5 grupta (0-20, 21-40, 41-60, 61-80, 81-100) incelenmiştir. Bu gruplardaki hasta sayıları birbirinden oldukça farklıdır. Hasta sayılarının yaş gruplarına göre farklı dağılımı etkileşimin hangi grupta fazlaştığını görmemizde bir engel teşkil etse de, hastaların yaşı arttıkça etkileşim oranının arttığı görülmektedir. Şekil 6.3'de yaş aralıkları ve etkileşim sayıları görülmektedir. 81-100 yaş aralığındaki hastalarda ilaç-ilaç etkileşiminde azalma görülmektedir. Bunun nedeni, 81-100 yaş aralığının ortalama yaşam ömrünün üzerinde bir yaş aralığı olması sebebiyle hasta sayısındaki azalmaya bağlı olabilir. Daha doğru bir değerlendirme yapabilmek için her yaş grubundan linezolid kullanan aynı sayıda hasta incelenmelidir.

Yaş ilerledikçe artan kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı (polifarmasi), doğru antibiyotik seçimini zorlaştıran ve ilaç-ilaç etkileşim riskini arttıran önemli faktörlerdir. Taiwan'da yapılan bir çalışmada yaş arttıkça reçetelenen ilaç sayısının arttığı buna bağlı olarak potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin yükseldiği görülmüştür (118). Biz de çalışmamızda yaş ilerledikçe hem reçetede bulunan ortalama ilaç

sayısında hem de linezolidle olan ilaç-ilaç etkileşiminde artış gözlemledik. Yaş dağılımına göre düzenlediğimiz tablo 6.1’de görüldüğü gibi orta dereceli, ciddi ve kontrendike etkileşimler en çok geriatrik hastalarda ortaya çıkmıştır.

Bodnar T. ve arkadaşlarının yaptığı vaka incelemesinde 65 yaşında diabetik bir hastada kullanılan linezolidin insülinle etkileşim göstererek hipoglisemiye sebep olduğu gösterilmiştir. Bu etkileşimde hastanın yaşının ve yaşına bağlı gelişen renal fonksiyon azalmasının da rolününolduğunu belirtmişlerdir (103).

Çalışmamızda etkileşim türlerinin dağılımını inceledik. Orta derecede etkileşimin tüm servislerde en sık görülen etkileşim türü olduğunu belirledik. Bu etkileşimler; genellikle kan şekerini düşüren veya hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların linezolidle beraber kullanılması sonucu oluşan etkileşimlerdir. Linezolidinsülinle kullanıldığında insülinin hipoglisemi riskini arttırabilir, kalsiyum kanal blokörlerinin hipotansif etkisini arttırabilir. Bu ilaçların beraber kullanımı halinde hastanın genel durumu, bulgular ve yan etkiler yakından izlenmelidir. Hastanın durumunda kötüleşme olduğunda tıbbi müdahale veya tedavi değişikliği yapılmalıdır. Linezolide alternatif olabilecek bir antibiyotikle tedaviye devam edilmesiyle bu yan etkiler giderilebilir.

Linezolidin sempatomimetiklerle kullanımı orta ve kontrendike etkileşimlere neden olabilir. Yapılan bir vaka analizinde Smithe S. ve arkadaşları dopaminle birlikte linezolid kullanımının hipertansif etkileri arttırdığını gözlemlemişlerdir (119). Hendershot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada linezolidin çeşitli sempatomimetik ajanlarla (psödoefedrin, fenilpropanolamin ve dekstrometorfan) birlikte kullanımının kan basıncını yükselttiği belirtilmiştir (120). Bizde çalışmamızda, toplam ilaç etkileşiminin en fazla yoğun bakım servisinde yatan hastalarda olduğunu belirledik. Bunun olası nedeni, yoğun bakımda yatan hastaların, diğer servislerde yatan hastalara göre çok daha kritik ve komplike veya aynı anda birden çok hastalığa sahip olmalarıdır. Herhangi bir acil durumda (örneğin, hemodinamik bozuklukların düzeltilmesinde) kullanılması zorunlu ajanlarla (epinefrin, norepinefrin, dopamin, dobutamin) tedavi edilmesi durumunda bu hastalar

yakından takip edilmelidir. Nitekim, bu hastalar yakın gözlem altında olduğu için, hastanın kötüleşen durumunu düzeltmek için tedavi değişikliğine gitmek veya tıbbi müdahalede bulunmak mümkün olabilmektedir.

Petidin, yatan hastalarda analjezik amaçlı sıklıkla order edilen opioid analjezik grubunda bulunan bir ajandır. Linezolidle birlikte kullanıldığında, linezolidin zayıf MAO inhibisyonuna neden olması nedeniyle serotonin sendromuna neden olabilir. Bu yüzden birlikte kullanımları kontrendikedir. Nitekim, yakın takip ve kan basıncı izlemi ile birlikte kullanılabilir (121). Bunun yanında, bir antiemetik ajan olan metoklopramidin linezolidle eşzamanlı kullanımı orta derecede etkileşime neden olabilir. Böyle bir durumun oluşmasını engellemek için, hastalar serotonin sendromu belirtileri yönünden izlenmelidir.

Rifampisin ile linezolidin eş zamanlı kullanımında linezolidin serum konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde düştüğü gözlenmiştir. Bu düşüşte, p-glikoprotein reseptörlerinin sayısının artışına bağlı linezolidin vücuttan uzaklaştırılmasındaki artışın etkili olduğu gösterilmiştir (122, 123, 124).

Çalışmamızda, linezolidle beraber SSRI tipi antidepresanların order edilmesine bağlı etkileşimlerde belirlenmiştir. Özellikle, yaşlı hasta grubunda linezolidin uzun süreli kullanımı laktik asidoz ve karaciğer toksisitesi gibi ciddi yan etkilere sebep olabilir. SSRI kullanan bir hastada eğer linezolid başlanacaksa mümkünse SSRI tedavisi 2 hafta önceden bırakılmadığıdır. Hatta, linezolide alternatif bir antibiyotik varsa o antibiyotik başlanmalıdır. Beraber başlandığı durumlarda mutlaka hastanın kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum laktat seviyeleri yakından takip edilmeli ve ölçülmelidir (125).

Retrospektif çalışmamızda hasta kayıtları incelenmiş; linezolid kullanan hastalarda oluşan ilaç etkileşimleri belirlenmiştir. Fakat, hastanın yanında getirdiği ve kullanmaya devam ettiği ilaçlara, hastane bilgi yönetim kaynağından (HBYS) ulaşamamıştır. Ayrıca, hasta linezolid tedavisi alırken, hastane eczanesinde bulunmayan bir ilaç dış reçete yapılarak kullanılmaya başladıysa, HBYS sisteminden

bu verilere de ulaşlamamaktadır. Bu yüzden, bu tarz ilaçlarla linezolidin olası etkileşimleri araştırmamızın dışında kalmıştır.



8. SONUÇ

Çalışmamızda en çok orta dereceli hastanın durumunu daha da kötüleştirebilecek veya tedavide değişikliğe neden olacak ilaç etkileşimleri belirlendi.

Yaptığımız çalışmada linezolid tedavisi alan hasta sayısı geriatric popülasyonda yoğunlaşmıştı. Bu hastalarda yaşa bağlı gelişmiş olan ilave hastalıklar nedeniyle polifarmasi bulunmaktaydı. Polifarmasi nedeniyle linezolidle olan ilaç etkileşimi daha fazla gözlemlendi.

Linezolidle ilgili yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda linezolid kullanımının riskli olduğu ve ciddi yan etkilere neden olabileceği gösterilmesine rağmen çalışmamızda linezolidin en çok geriatric hastalarda kullanıldığını tespit ettik.

Linezolidin en çok yoğun bakım servisinde yatan hastaların tedavisinde kullanıldığı ve en çok etkileşimin de bu serviste olduğu belirlendi. Bu nedenle, özellikle, kontrendike etkileşim gösteren ve en çok yoğun bakım ünitesinde acil durumlarda kullanılan (adrenalin, noradrenalin, dopamin gibi) ilaçların yakın takibi yapılmalıdır.

Çalışmamızda, linezolid ve SSRI grubu anti depresanların sıklıkla birlikte order edildiği belirlendi. Bilindiği üzere bu ilaçların birlikte kullanımı özellikle yaşlı hastalarda serotonin sendromuna neden olmaktadır. Eğer linezolidde veya SSRI tarzı ilaçlara alternatif ilaçlar bulunuyorsa o ilaçların tercih edilmesi düşünülmelidir.

Son olarak, HBYS'ye order yapan hekimi ve order onaylayan eczacıyı, ilaç etkileşimleri hakkında uyaracak yazılımlar eklenerek bu hatalar minimize edilmelidir. Bu yazılımlar; sadece aynı günde hastanın aldığı ilaçları değil, tedavisi durdurulmuş ama hala etkisini sürdüren ilaçların kullandığı ilaçlara olan etkisini de ihmal etmemelidir.

9.KAYNAKLAR

1. Wang J, MacNeil JD, Kay JF. Chemical Analysis of Antibiotic Residues in Food. p. 1–60, 2012.
2. Diggins FW. The true history of the discovery of penicillin, with refutation of the misinformation in the literature. *Br J Biomed Sci.*,56(2):83-93,1999.
3. Babcock HM, Fraser V. Clinical experience with linezolid: a case series of 53 patients, *Infect Dis Clin Pract.*11(4), 198-204, 2002.
4. Shinabarger DL, Marotii KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob. Agents chemother.* 41(10); 2132-2136, 1997.
5. Taşova Y. Dirençli Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonlarında Güncel Tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 10(3); 147-64, 2012.
6. Pandit N, Singla RK, Shrivastava B. Current updates on oxazolidinone and its significance. *Int J Med Chem.*, 2012.
7. Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice. *Ther. Clin. Risk Manag.*,2(4);455-464, 2006.
8. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect*,59 (51);59-74, 2009.
9. Dong H, Xie J, Chen L, Wang T, Sun J, Zhao Y, Dong Y. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: a step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis.*22;35-40, 2014.
10. Aktuğlu Y, Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı.* s;11–53. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1, 1997
11. Bush K. The coming of age of antibiotics: discovery and therapeutic value. *Ann N Y Acad Sci.* 1213;1-4, 2010.
12. Jeśman C, Młodzik A, Cybulska M. History of antibiotics and sulphonamides discoveries. *Pol Merkur Lekarski.*30(179);320-2, 2011.
13. Wu HY, Chiang CW, Li L. Text mining for drug-drug interaction. *Methods Mo Biol.*1159; 47-75, 2014.
14. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev.* 58(3); 621-81, 2006.

15. Baxter K. Stockley's Drug Interactions. Pharmaceutical Press; London: 2008.
16. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother.* 4(1); 36-41, 2006.
17. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 11(1); 83-94, 2012.
18. Ansari J. Drug interaction and pharmacist. *J Young Pharm.*2(3); 326-31, 2010.
19. Aronson JK. Classifying drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 58(4):343-4, 2004.
20. Şahin G, Baydar T, Girgin EG. Yaşlılıkta sık kullanılan ilaçlarla etkileşimler, http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebakademi/geriatri_2009/16.pdf, 2009. (Erişim tarihi: 22.06.2017)
21. Aşçı H, Özkula S. Terapötik indeksi dar olan ilaçlarda etkileşimler. *Med J SDU,* 23(1); 26-34, 2016.
22. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (12. Baskı). Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2009
23. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis.*42(11); 1578-83, 2006.
24. Kulkarni RR, Kulkarni PR. Linezolid-induced near-fatal serotonin syndrome during escitalopram therapy: case report and review of literature. *Indian J Psychol Med.* 2013 Oct;35(4); 413-416, 2013.
25. Üstünes, L. "Rx-Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı." İzmir, Turkey: GEMAŞ, 2017
26. Ulusoy S. Akılcı antibiyotik kullanımının felsefesi. *ANKEM Derg.* 27(Ek 2):107-110, 2013.
27. Öztürk, R. 2008. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Ülkemizde Antimikrobik Maddelere Direnç Sorunu. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi, No: 61, 1-16, 7-8, İstanbul, 2008.
28. Mungan MT. (2001). Gebelikte Antibiyotik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst,* 11(6); 451-460, 2001.
29. Kadayıfçı O, Evrücke C, Oğuz A. Gebelik ve Jinekolojide Antibiyotik Kullanımı; *ANKEM Derg* 10 (No.3); 318-324, 1996.

30. Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Cl Ob.*15(6), 819-826, 2001
31. Little, B. B. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. *Obstetrics & Gynecology*, 93(5, Part 2); 858-868, 1999.
32. İnci M, İnci M, Davarcı M. (2011). Gebelikte görülen üriner sistem enfeksiyonları ve tedavisi. *Turk Urol Sem*, 2; 124-6, 2011.
33. Swift CG. Prescribing in old age. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 296(6626); 913-915,1988.
34. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 43(3); 223-230, 2014.
35. Topal M, Şenel GU, Topal IA, Öbek E. Antibiyotikler ve kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31(3); 121-127, 2015
36. Akkan AG. Antibiyotiklerin sınıflandırılmaları. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu*, s. 53-62, 2 - 3 Mayıs İstanbul, 1997.
37. Derek D, Antibiotic Classification & Mechanism.
<http://dev.orthobullets.com/basic-science/9059/antibiotic-classification-and-mechanism> (Erişim tarihi: 25.06.2017)
38. Gülay Z. Hücre duvarı sentezini etkileyen antibakteriyeller, *ANKEM derg*, 17(3); 192-204, 2003.
39. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 6(8); 1-22, 2016.
40. Saran B, Karahan ZC, Antimikrobiyal ajanlara genel bakış, *Turk Urol Sem* 1, 216-220, 2010.
41. Chen JR, Khan DA. Evaluation of penicillin allergy in the hospitalized patient. *Opportunities for Antimicrobial Stewardship. Curr Allergy Asthma Rep*. 17(6); 40, 2017.
42. Goldherg DM. The cephalosporins. *Med Clin North Am*, 71(6), 1113-1133, 1987
43. Kalman D, Barriere SL. Review of the pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use of cephalosporins. *Tex Heart Inst J*.17(3); 203-215, 1990.
44. El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem*.131;185-195, 2017.

45. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs*.11(4); 529-544, 2002.
46. Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan HM, Jonas D, Hawkey PM. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. *Crit Rev Microbiol*.35(2); 81-108, 2009.
47. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit*. 20(5);473-7, 1998.
48. Baylan O.Fosfomisin: Dünü, Bugünü ve Geleceği. *Mikrobiyol Bul*, 44; 311-21, 2010.
49. Andriole, VT. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis*, 41(Suppl. 2): S113-S119, 2005.
50. Leblebicioğlu H.Yeni kinolonlarda mikrobiyolojik ve klinik etkinlik. *ANKEM Derg*, 16(3), 226-231, 2002.
51. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 65(3);455-64, 2002.
52. Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Reviews of infectious diseases*, 5 (Suppl. 3), S407-S411, 1983.
53. Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *ClinMicrobiol Rev*. 30(3);827-860, 2017.
54. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 60(6);1206-15, 2007.
55. Yılmaz Bozkurt G, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: daptomisin. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm*. 63(3); 85-8, 2010.
56. Yun MK, Wu Y, Li Z, Zhao Y, Waddell MB, Ferreira AM, Lee RE, Bashford D, WhiteSW. Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase. *Science*. 335(6072);1110-4, 2012.
57. Bushby SR. Synergy of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J*.112(13);63-6, 1975.
58. Saminathan Kayarohanam, Antibiotic (protein synthesis inhibitors)<https://www.slideshare.net/saminathankayarohanam/3-antibiotic-protein-synthesis-inhibitors-51450665> (Erişim tarihi: 30.06.2017)

59. Poulidakos P, Falagas ME. Aminoglycoside therapy in infectious diseases. *Expert Opin Pharmacother.* 14(12);1585-97, 2013.
60. Yang L, Ye XS. Development of aminoglycoside antibiotics effective against resistant bacterial strains. *Curr Top Med Chem.* 10(18);1898-26, 2010.
61. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.* 1241; 17-32, 2011.
62. Grossman TH. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 6(4); a025387, 2016.
63. Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ. The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 17(5); 30, 2017.
64. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylcyclines (tigecycline). *Med Clin North Am.* 95(4); 761-91, 2011.
65. Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 27(4); 164-167, 2017.
66. Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet.* 25(6); 450-82, 1993.
67. Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochem Pharmacol.* 133; 20-28, 2017.
68. Mast Y, Wohlleben W. Streptogramins - two are better than one! *Int J Med Microbiol.* 304(1); 44-50, 2014.
69. Shukla P, Bansode FW, Singh RK. Chloramphenicol toxicity: A review. *Journal of Medicine and Medical Sciences,* 2(13), 1313-1316, 2011.
70. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 11(12): 1849-59, 2015.
71. Pandit N, Singla RK, Shrivastava B. Current updates on oxazolidinone and its significance. *Int J Med Chem.* 2012; 159285, 2012.
72. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother.* 51 (Suppl 2); ii9-16, 2003.


73. 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. *J Med Chem.* 51(7); 1981-90, 2008.
74. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med.* 138(2); 135-142, 2003.
75. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm423844.htm>(Erişim tarihi: 01.07.2017).
76. Wong E, Rab S. Tedizolid phosphate (sivextro): a second-generation oxazolidinone to treat acute bacterial skin and skin structure infections. *P T.*39(8); 555-79, 2014.
77. Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, Zelenitsky S, Schweizer F, Gorityala B, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Walkty A, Gin AS, Gilmour M, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlowisky JA. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs.*75(3): 253-70, 2015.
78. Burdette SD, Trotman R. Tedizolid: The first once-daily oxazolidinone class antibiotic. *Clin. Infect. Dis.* 61, 1315–1321, 2015.
79. <http://www.google.com/patents/EP2174935A1?cl=en> (Erişim tarihi: 03.07.2017)
80. Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci.*1241; 48-70, 2011.
81. <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/linezolid/linezolid.htm> (Erişim tarihi: 03.07.2017)
82. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother.* 66 (Suppl 4); iv7-iv15, 2011.
83. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother.* 51 (Suppl 2); ii45-53, 2003.
84. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, Viale P. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 54(11); 4605-10, 2010.
85. Norrby R. Linezolid: a review of the first oxazolidinone. *Expert Opin Pharmacother.* 2(2); 293-302, 2001.
86. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 42(13); 1129-40, 2003.
87. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis.*34(5); 695-8, 2002.


88. Moraza L, Leache L, Aquerreta I, Ortega A. Linezolid-induced haematological toxicity. *Farm Hosp.*39(6); 320-6, 2015.
89. Gould FK. (2011). Linezolid: safety and efficacy in special populations. *J Antimicrob Chemother*, 66(suppl 4); iv3-iv6, 2011.
90. Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Int J Infect Dis.*31: 47-52, 2015.
91. Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat.* 17(1-2);1-12, 2014.
92. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother.* 56(2);603-12, 2011.
93. Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Ross JE, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns: report from the 2002-2003 worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program. *Int J Antimicrob Agents.*26(1): 13-21, 2005.
94. Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 23; 113-9, 2004.
95. Raad II, Hanna HA, Hachem RY, Dvorak T, Arbuckle RB, Chaiban G, Rice LB. Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to linezolid: a comparison with quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother.* 48(9); 3583-5, 2004.
96. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Buckridge S, Felmingham D. In vitro activities of telithromycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* with macrolide resistance due to ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 48(8); 3169-71, 2004.
97. Kaplan SL, Jdeville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, Edge-Padbury B, naberhuisstehouwer S, Bruss JB. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22, 677-686, 2003.
98. Usluer G, Ünal S. Linezolid. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi.* 10 (ek 4); 1-15, 2005.
99. Küçükbayrak A, Özdemir D. İki yeni protein sentez inhibitörü: Linezolid ve streptograminler (Kinopristin/Dalfoprustin). *İnfeksiyon Derg.* 20(2); 145-51, 2006.
100. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis.*5(4);209-18, 2005.

101. Sahiner V, Erden SO. Linezolid Kullanımı ile İlişkili Serotonin Sendromu: Olgu sunumu. *Turk Psikiyatri Derg.* 20; 398–402, 2009.
102. Taylor JJ, Estes LL, Wilson JW. Linezolid and serotonergic drug interactions. *Clin Infect Dis.*43(10):1371, 2006.
103. Bodnar T, Starr K, Halter JB. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother.* 9(1);88-92, 2011.
104. Bolhuis MS, van Altena R, Uges DR, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW. Clarithromycin significantly increases linezolid serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.*54(12); 5418-9, 2010.
105. Egle H, Trittler R, Kümmerer K, Lemmen SW. Linezolid and rifampin: Drug interaction contrary to expectations? *Clin Pharmacol Ther.* 77(5); 451-3, 2005.
106. Morata L, Senneville E, Bernard L Nguyen S., Buzel  R, Druon, J, Soriano A. A retrospective review of the clinical experience of linezolid with or without rifampicin in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *Infect Dis Ther.* 3(2); 235–243, 2014.
107. Boakes AJ, Laurence DR, Teoh PC, Barar FS, Benedikter LT, Prichard BN. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *Br Med J.*, 10;1(5849):311-5,1973.
108. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis.* 43(2); 180-7, 2006.
109. Schulz R, Antonin KH, Hoffmann E, Jedrychowski M, Nilsson E, Schick C, Bieck PR. Tyramine kinetics and pressor sensitivity during monoamine oxidase inhibition by selegiline. *Clin Pharmacol Ther.* 46(5); 528-36, 1989.
110. Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 89(12); 1664-5, 2005.
111. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematol.* 2009; 495863, 2009.
112. Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT(3) antagonist agents. *Psychosomatics.* 42(3): 258-60, 2001.
113. Harada T, Hirosawa T, Morinaga K, Shimizu T. Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome. *Intern Med.* 56(6); 737-739, 2017.
114. Lovett ME, Estrada M, Sargel C, Tobias JD. Augmentation of the Inotropic Effects of Dopamine Following Linezolid Administration in an Infant. *J Intensive Care Med.* 31(7); 490-2, 2016.

115. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults> (Erişim tarihi: 07.07.2017)
116. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.*38(11); 504-13, 2000.
117. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Ménard JF, Bercoff E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc.* 44(8); 944-8, 1996.
118. Lin CF, Wang CY, Bai CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study. *Drugs Aging.*28(3); 219-25, 2011.
119. Smitha S, Alex V, Abraham S, Sreeja PA, A Case report: Drug interaction between linezolid and dopamine, *Int J Pharm Pharm Sci*, 8(1); 467-468, 2016.
120. Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr. *J Clin Pharmacol.* 41, 563–72, 2001.
121. Zyvox (Linezolid). Pharmacia Ltd. UK Summary of product characteristics, July 2007.
122. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA. Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin. *Pharmacotherapy* 27, 476–9, 2007.
123. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JW. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and Beta-lactams. *Pharmaceutics.* 3(4): 865-913, 2011.
124. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, Briegel J, Hüge V, Vetter-Kerkhoff C. Decreased Linezolid Serum Concentrations in Three Critically Ill Patients: Clinical Case Studies of a Potential Drug Interaction between Linezolid and Rifampicin. *Pharmacology.* 98(1-2); 51-5, 2016.
125. Bernard L, Stern R, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis.* 36(9); 1197, 2003.

10. ETİK KURUL ONAYI

 **MEDİPOL**
UNV İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.5724
Konu : Etik Kurulu Kararı

21/04/2016

Sayın Yelda YİĞİT

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Haydarpaşa Numune E. A. Hastanesi'nde, Ocak 2014-Aralık 2015 tarih aralığında Linezolid Kullanan Hastaların Dosyaları Retrospektif Olarak İncelenerek Beraberinde Kullandığı İlaçlarla Etkileşiminin 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 Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 21.04.2016 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağınızı <http://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 61E2FD92X4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Istanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Haydarpaşa Numune E. A. Hastanesi'nde, Ocak 2014-Aralık 2015 tarih aralığında Linezolid Kullanan Hastaların Dosyaları Retrospektif Olarak İncelenerek Beraberinde Kullandığı İlaçlarla Etkileşiminin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yelda YİĞİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	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**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	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"/>			
Karar Bilgileri	Karar No: 213		Tarih: 20/04/2016			
	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 "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			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"/>	
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	Yelda	Soyadı	Yiğit
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		TC Kimlik No	
E-mail	eczyeldayigit@gmail.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	2008
Lise	Ünye Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1.	Ünye Devlet Hastanesi	2009-2012	
2.	Haydarpaşa Numune E.A. Hastanesi	2013-	
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
83								

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	81,14885	77,56322	62,53463
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	İyi
Office (Word, Excel, Power Point)	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin