

# KİSTİK FİBROZİSTE ANTİBİYOTİKLERİN GENEL KULLANIM İLKELERİ

## ÖNEMLİ NOKTALAR

- Kistik fibroziste (KF) antibiyotik tedavisinin amaçları belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek, enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak, akciğerde akut alevlenmeyi tedavi etmek ve hava yollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamaktır.
- Antibiyotik tedavisi genellikle solunum yolu kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına dayanılarak verilir.
- *Pseudomonas aeruginosa* ile olan akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde direnç gelişimini azaltmak ve bakterileri öldürmede sinerjistik etkiyi sağlamak amacıyla genellikle iki antipsödomonal antibiyotik kullanılır.
- KF'te antibiyotikler oral, İV ya da inhalasyonla verilebilir.
- Hastalar İV tedavilerinin tümünü veya bir kısmını evde de alabilirler.
- KF'li hastaların balgamlarında yeterli yükseklikte tedavi dozlarına ulaşmak için oral ya da İV antibiyotiklerin genellikle yüksek dozlarda verilmesi gereklidir.
- Tedavi süresi, hafif pulmoner alevlenmede en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az iki hafta olmalıdır.

Antibiyotikler kistik fibrozis (KF) akciğer hastalığının tedavisinde temel dayanaktır. Tedavinin ana amacı, alt havayollarını mümkün olduğu kadar enfeksiyonsuz hale getirmek olmalıdır [1]. KF'te antibiyotikler dört genel endikasyonla verilirler [2]:

- Belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek
- Enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak
- Akciğerde akut alevlenmeyi tedavi etmek
- Havayollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak

## Antibiyotik seçimi

- KF'te, akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda antibiyotik tedavisi genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına dayanılarak verilir [3,4].

- *Pseudomonas* ile olan akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle iki antipsödomonal antibiyotik kullanılır, bunun nedeni direnç gelişimini azaltmak ve bakterileri öldürmede sinerjistik etkiyi sağlamaktır [5,6].
- Hangi antibiyotiklerin kombine edilmesi gerektiğine balgam kültürlerindeki duyarlılık testlerine dayanarak karar verilmelidir. Mikroorganizma dirençli olduğunda ampirik seçim yapılmalıdır [6]. Antibiyotik dirençleri coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Aslında antibiyotik rejimlerini doğrudan karşılaştıran çalışmalar çok az sayıdadır, ancak aradaki farkların pek fazla olmadığı düşünülmektedir [7].
- Bazen kullanılması gereken antibiyotiklerin spektrumları çok dar olduğundan verilecek antibiyotiklere karar verebilmek için iki veya daha fazla sayıda antibiyotik ile sinerji testlerinin yapılması gerekebilir. Bu testler maalesef ülkemizde yapılmamaktadır. *In vitro* sinerji testleri yapılarak seçilen antibiyotiklerin, ampirik olarak yapılan kombinasyonlara üstünlüğü saptanmamıştır.
- Çoğu merkezlerde mikroorganizmaların kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre tedavi kararları verilmesine rağmen, bazı merkezler bu uygulamaları yapmanın yararsız olduğunu ve böyle seçilen tedavilerin, ampirik olarak verilen tobramisin ve seftazidim kombinasyonuna üstünlüğü olmadığı görüşündedirler [6,8,9]. Ancak kombinasyon tedavisi, tobramisin, veya bir sefalosporin ya da bir semisentetik penisilin gibi tek antibiyotik ile yapılan tedavilerden daha üstündür.
- Bütün anti-pseudomonal antibiyotiklere dirençli enfeksiyonu olan kişilerdeki akut alevlenmelerin tedavisi ile semptomlar, akciğer fonksiyonları ve inflamasyon göstergelerinde iyileşmeler saptanmaktadır; bu da antibiyotiklerin bakterileri öldürmekten farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir [9,10].
- Antibiyotik seçerken karbapenem ve bir  $\beta$ -laktam kombinasyonundaki gibi antagonizm olmamasına dikkat edilmelidir [1].

## Alerji ve duyarsızlaştırma

KF'li kişilerde antibiyotiklere karşı allerji çok sıktır. Bunun mekanizması belli değildir, çoğu klasik erken tip anafilaktik reaksiyon değildir [11]. En sık ürtiker görülür. Penisilin halkası taşıyan piperasilin gibi antibiyotiklerle

reaksiyonlar, özellikle ilaç ateşi çok sıktır. Aminoglikozidler, makrolitler ve kolomisin ile allerjik reaksiyon nadirdir. Hastaların ömrü ve antibiyotik kullanımı uzadıkça bazılarında çoğul antibiyotik direnci gelişmekte, duyarsızlaştırma yapılmaktadır [11].

### Ev tedavisi

Hastalar intravenöz (İV) tedavilerinin tümünü veya bir kısmını evde de alabilirler. Bu bir sağlık personelinin evi ziyareti ile yapılabileceği gibi, aile uygunsa eğitim verilerek aile bireyleri tarafından da yapılabilir. Bu uygulamaya yönelmenin çeşitli nedenleri vardır [12-15]:

- Bu uygulama ile hastaların sosyal hayatları daha az kesintiye uğramakta, okul ve iş devamsızlıkları azalmaktadır.
- Enfeksiyon kapma riskleri azalmaktadır.
- Evde İV uygulama yapılan hastaların yaşam kalitelerinin daha iyi olmaktadır.
- Gece uykuları daha kaliteli hale gelmektedir.
- Hastalığı kötü seyreden kişilerin aileleri daha çok zorlanmakta ve bu tip tedaviler onlara kısmen kolaylık sağlamaktadır.
- Bu uygulamalar ile yatak işgali olmaması ve İV antibiyotik maliyetlerinin de düşürülmesi nedeniyle sağlık ve sosyal güvenlik kurumları da avantajlı hale gelmektedir.

Ancak çok çeşitli sorunları olan bu hastalara sunulan bakımın sadece bir parçası antibiyotiklerdir ve evde tedavi edilecek hastalar diğer ihtiyaçları da göz önüne alınarak dikkatlice seçilmelidirler. Ailelerin göğüs fizyoterapisi, oral ve inhale ilaçların verilmesi gibi bazı uygulamaları öğrenmesi, diyetle dikkat etmeleri gereklidir; bu sayede çocuklar mümkün olduğu kadar normal kaliteli bir hayat yaşamaları mümkündür [16].

### İnhale antibiyotik tedavisi

- Alt havayollarında kronik bakteriyel enfeksiyon, KF'li hastaların çoğunda hayatın çok erken dönemlerinden beri mevcuttur. Erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarının azaltılabileceği ve beklenen yaşam süresinin arttığı kesin olarak gösterilmiştir [17].
- İlaçların doğrudan akciğer içine verilmesi ile epiteli döşeyen sıvının vasıfları düzelir, balgamın kalınlığı azalır ve enfeksiyon ya da inflamasyonun düzelmesine yardımcı olur.
- Antibiyotikler inhalasyonla verildiğinde ekspirasyon çıkışına bir filtre takılması ve nefesten verilen antibiyotiğin çevreye bulaşması önlenmelidir [17].
- Kronik *Pseudomonas* enfeksiyonu olan hastalarda inhale tobramisin ile intermitan idame tedavisi yararlı bulunmuş ve akciğer fonksiyonları, atakların sıklığı ve hayat kalitesinde daha iyiye gidiş saptanmıştır [18-20]. Ayrıca, nebulize tobramisin, yeni kazanılmış *Pseudomonas* enfeksiyonlarının ortadan kaldırılmasında da kullanılmaktadır [21,22].
- Nebulizer seçiminde verilmesi planlanan ilacın üreticisinin önerilerine göre hareket edilmelidir. Tobramisin'in nebulizasyonu için Pari LC Plus nebulizer® ile birlikte

Pulmo-Aid® ya da benzeri bir kompresör kullanılmalıdır [17].

- Kolomisin de *Pseudomonas*'a karşı idame tedavisinde sık kullanılan diğer bir nebulize antibiyotiktir [23,24]. Teknik olarak belirli aletlerle nebulize edilebilir [25]. Ancak iyi planlanmış çalışmalar olmadığından birçok ülkede kolomisinin ruhsatı yoktur.

### Oral Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotikler, inhalasyon yoluna alternatif olarak akciğere gastrointestinal yoldan verilebilir. Oral yolun avantajları ve dezavantajları vardır [17]:

Oral yolun avantajları:

- Akciğerde iyi havalanmayan, ancak kan dolaşımı iyi olan bölgeleri hedeflemesi.
- Kolay olması.
- Nebulizasyon kadar zaman almamasıdır.

Oral yolun dezavantajları:

- Gastrointestinal yan etkilerinin olması
- KF hastalarında ilaç absorpsiyonunun değişken olması ve absorpsiyon hızının genellikle daha yavaş olması.
- Oral ilaçların kesin olarak yemekten önce ya da yemekten sonra alınması gereği vardır. Bu durum KF tedavisini daha karmaşık hale getirmekte ve oral ilaçların alınma saatleri sıklıkla hatalı olmaktadır.
- Oral yoldan verildiğinde ilacın sistemik etkileri, akciğerlere inhalasyon yolu ile verilmesine nazaran çok daha fazla olmaktadır. Bu nedenle oral yoldan yan etki gelişme riski daha fazladır.
- Sıvı haldeki birçok ilacın tadının kötü olması, özellikle küçük çocuklarda verilme güçlüklerine neden olmaktadır.

Birçok antibiyotik için oral yoldan verilecek antibiyotik dozları, lokal orofaringeal ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle intravenöz yoldan verilen dozlara nazaran çok daha düşüktür. KF'lu hastaların balgamlarında yeterli yükseklikte tedavi dozlarına ulaşmak için sıklıkla yüksek dozlarda oral antibiyotikler vermek gereklidir. Bu özellikle sulfometoksazol gibi klirensi hızlanmış ilaçlar için önemlidir [26,27].

Oral yoldan verilen antibiyotikler ağız ve barsak mikrobiyolojisi üzerine çok etkilidir. Hastalarda ishal ve ağız boşluğunda *Candida* enfeksiyonları gelişmektedir.

Antibiyotiklerin, etkili olması gereken organlarda, etken mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonunun (MIC) altında olması, antibiyotik direnci gelişmesine neden olabilir. KF'da MIC değerlerinin üzerine çıkabilecek yeterli konsantrasyonlara ulaşabilecek oral antibiyotik dozlarının ne olması gerektiği bilinmemektedir. Siprofloksasin ve azitromisinin biyolojik yararlarının bozulmuş olduğu bilinmektedir [28,29]. Antibiyotiklerin tam tersine, oral yoldan verilen antibiyotiklerle akciğerdeki mikroorganizmalar kökten yok edilemezler [5].

### İntravenöz Antibiyotik Tedavisi

KF'li hastalara akciğerlerdeki alevlenmelerin tedavisi sırasında intravenöz antibiyotikler verilmesi gerekmektedir.

### **İntravenöz antibiyotiklerin farmakokinetiği**

- KF'li hastalarda optimal antibiyotik tedavisi, birçok ilacın vücuttan atılmasındaki değişiklikler nedeniyle karmaşık hale gelmektedir. Ancak, bu konuda yapılan çalışmalarda kontrol gruplarının olmaması nedeniyle KF'teki farmakokinetik özellikleri tam anlamak mümkün değildir [30]. KF'lilerde artık kesinleşmiş olan en önemli iki özellik, KF olmayanlara nazaran dağılım hacminin (Vd) daha büyük olması ve antibiyotiklerin çoğunun klirensinin daha hızlı olmasıdır [31,32].
- İlaçların dağılım hacminde görülen bu değişiklik, KF'li hastaların başta yağ dokularının azalmasına bağlı olarak vücut yapılarında meydana gelen değişimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle çocuklarda ilaç dozları kilo başına hesap edildiği için vücut yapısındaki değişimler göz önüne alındığında normal kişilere göre çok daha yüksek doz verilmelidir.
- KF'li hastalarda ilaç atılımı da hızlanmıştır. KF'te gelişmesi muhtemel karaciğer fonksiyon bozukluğuna rağmen, özellikle 15 yaş üzerindeki kişilerde karaciğerde metabolize olan birçok antibiyotik atılım hızı artmıştır. Bunun nedenleri çeşitlidir: sitokrom P-450 (CYP) sistem isoforları 1A2 ve 2C8 güçlenmiş, glukuronil transferaz, N-asetiltransferaz ve sulfotransferaz aktiviteleri artmıştır. Ayrıca birçok ilacın böbrekten atılımı da KF'da hızlanmaktadır. Çocuklara genellikle ilacın doz aralığının en üst sınırından, erişkinlere ise normalde önerilen dozun 2-3 katı verilir. Verilen antibiyotik dozu ne olursa olsun, antimikrobiyal etkinliğini ve güvenilirliğini çok yakın izleyerek ilaç emniyetini sağlamak gerekir.
- KF'li hastalarda balgamın miktarı, yapışkan yapısı ve bakteri yoğunluğu çok sayıda antibiyotik biyoaktivitesini bozmaktadır. Antibiyotik tedavisi planlarken, sistemik dozlar yükseltirken ve aerosol ilaçların verilmesi ile topikal tedavi kararı verilirken bu özellikler gözönüne alınmalıdır.
- Aminoglikozidler ayrı bir problemdir, çünkü bu antibiyotiklerle bakteri öldürmeyi ve uzamış postantibiyotik etkiyi sağlamak için zirve değerlere ulaşmak gerekir [33]. Aminoglikozitler günde 3 kez verilmektedir, ancak günde 1 kez verme ile de aynı etki alınabilmektedir [34,35]. Özellikle çocuklarda günde bir kez tobramisin uygulaması ile böbrek toksisitesinde kısıtlı ve kısa süreli yarar sağlanmıştır [35]. Aminoglikozitler ile tedavinin sık tekrar edilmesi, vestibüler sinir ve böbrek toksisitesine neden olabileceği için işitme testleri ve böbrek fonksiyonları sık tekrar edilmelidir.

### **İntravenöz antibiyotik tedavisi yolları**

- Bu tedaviler çoğunlukla kısa bir periferik kateterden verilir. Periferik kateterlerin kalma süresi birkaç gündür ve flebit komplikasyonu sıktır. Bu nedenle İV tedavi için daha uzun ömürlü olan orta hat kateterleri ve periferden sokulan santral kateterler ("peripherally inserted central catheter") (PICC) kullanılır.
- Orta hat kateterleri antekubital bölgeden sokulur ve ucu koltukaltı bölgesinde bulunur. Vücut sıvıları ile

temas ettiğinde yumuşayan ve genişleyen bir biyolojik maddeden yapılmışlardır. Daha uzun süre kalabilmektedir ve flebit gelişmesi ihtimali daha azdır. Kateterin dıştan kırılması, omuz ağrısı, flebit, kateter tıkanması, kaza ile yer değiştirme, sokulma yerinde iritasyon ve maya enfeksiyonu gibi komplikasyonlara neden olabilir [17].

- PICC, çoğunlukla antekubital venden sokulurlar, ucu superior vena kava veya sağ atrium içindedir. Nadir komplikasyonları kanama, tendon veya sinir hasarı, kardiyak aritmiler, göğüs ağrısı, kateterin yanlış yere yerleşmesi, kateter embolsi ve çıkarmadaki güçlüğüdür [36,37].
- Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça daha sık İV tedaviler gerekmektedir. Periferden sık sık iv tedaviler verilmesi ile periferik venlerde tıkanmalar olur ve artık tedavi verilemeyecek hale gelebilir. O zaman, total olarak yerleştirilebilen venöz ulaşım aleti ("totally implantable venous access device") (TIVAD) takılabilir. Bu kateterler göğüs ön duvarında değişik bölgelere yerleştirilebilir, kalma süresi uzadıkça vakaların üçte birinde değişik komplikasyonlar görülmektedir; bunların arasında en sık görülen trombozdur [38,39].

### **Tedavi süresi**

Semptomların düzelmesi, solunum fonksiyon testlerinin düzelmesi, mikroorganizmanın baskılanması ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde planlanmalıdır. Hafif pulmoner alevlenmede bu süre en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az iki hafta olmalıdır [40]. Yaşı büyük ve hastalığı ciddi derecede ağır hastalarda solunum fonksiyonlarının mümkün olduğu kadar düzelebilmesi için daha uzun sürelerle tedavi edilmelidirler. KF olmayan hastaların tersine, tedavinin amacı mikrobun kökten yok edilmesi olamamalıdır. Vakaların çoğunda ne kadar uzun süre tedavi verilirse verilsin enfeksiyonun kökünün kazanması mümkün değildir.

### **KF'li Hastalarda Sık Kullanılan Bazı Antibiyotiklerin Yan Etkileri [41-44]**

#### **Beta laktam antibiyotikler**

KF'li hastalarda pseudomonas etkinliğinin daha iyi olması nedeni penisilin grubundan en sık kullanılan piperasilin-tazobaktam iken üçüncü kuşak sefalosporinlerden en sık kullanılan seftazimidir.

**Piperasilin-tazobaktam:** Gastrointestinal yan etkiler ve cilt döküntüsü >%1 sıklıkta gözlenmektedir. Daha seyrek olarak süperenfeksiyonlar, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, aşırı duyarlılık reaksiyonu, başağrısı, tromboflebit, karaciğer enzimlerinde artış gelişebilir. Bakır-redüksiyon metodu kullanılan idrarda glikoz incelemesinde, hatalı pozitif reaksiyon meydana getirebilir.

**Seftazimid:** Döküntü, karaciğer enzimlerinde yükselme, idrarda yalancı redüktan madde pozitifliği, Coombs pozitifliğine neden olabilir. Penisilin alerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca aztreonam ile çapraz reaksiyo-

nu olan tek betalaktam antibiyotik olması açısından dikkatli kullanılmalıdır. Renal yetersizlikte doz ayarı yapılmalıdır.

### Monobaktam Grubu

**Aztreonam:** Ciddi yan etki oldukça nadirdir. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, diyare, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar, döküntü, karaciğer enzimlerinde geçici yükselmelerdir. Aztreonamla tedavide penisilinler ve sefalosporinlerle çapraz alerjik reaksiyon gelişmesi riski çok düşüktür. Bu nedenle seftazidim hariç beta laktam alerjisi olanlarda aztreonam kullanılabilir.

### Karbapenem Grubu

Bu grupta yer alan ilaçlardan KF'li hastalarda meropenem ve imipenem grubu antibiyotikler kullanılmaktadır.

**İmipenem:** Hızlı infüzyonu bulantı ve kusmaya yol açabilmesi nedeni ile 30 dakikanın üzerinde yavaş infüzyon şeklinde kullanılmalıdır. Kaşıntı, ürtiker, hipotansiyon, karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. İmipenem yüksek dozlarda, renal yetmezliği olan hastalarda, sinir sistemi patolojisi olan hastalarda ve gansiklovir ile birlikte kullanımı sırasında daha sık olmak üzere konvülsiyona neden olabilir.

**Meropenem:** Meropenem hızlı verilebilir ve nörotoksik değildir. Diyare, döküntü, oral monilyaz, glossit, enjeksiyon yerinde ağrı ve iritasyon görülebilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperbilirubinemi, lökopeni nadiren gelişebilir.

### Glikopeptit Antibiyotikler

**Vankomisin ve teikoplanin:** Vankomisin İV olarak hızlı infüze edilmesi, histamin deşarjına bağlı yüz, boyun ve göğüste kızarıklığa ("red man" sendromu), hipotansiyon ve şoka neden olabilir. Altmış dakikadan uzun sürede verilmelidir. Vankomisin aminoglikozitlerle beraber kullanılması ototoksikite ve nefrotoksikite riskini arttırır. Vakaların %4-5 kadarında hipersensitiviteye bağlı makülopapüler veya eritem tarzında döküntü gelişebilir. İlacın kullanımı sırasında reversibl lökopeni, trombositopeni görülebilir. Etkinliği açısından serum düzeyi takibi önerilir. Toksikite ile ilaç düzeyi arasında korelasyon yoktur. Kararlı düzeye ulaştıktan sonra pik düzeyi için 60 dakika sonra, çukur düzey için ilaç dozundan 30 dakika önce örnek alınması gerekmektedir. Terapötik pik düzeyi 25-40 mg/L, çukur düzeyi 5-10 mg/L olarak önerilmektedir.

### Aminoglikozitler

Aminoglikozid grubu antibiyotikler sinerjistik etki oluşması ve direnç gelişiminin önlenmesi için beta laktam grubu ve karbapenem grubu ile kombine olarak kullanılmaktadırlar. Antipseudomonal etkinliğinin en fazla olması nedeni ile en sık kullanılanı tobramisinidir.

**Tobramisin:** Nöromuskuler hastalığı olanlarda, anestezi veya nöromuskuler bloker alanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ototoksikite, nefrotoksikite ve myelotoksikiteye

neden olabilir. Nadiren ciddi alerjik ve dermatolojik reaksiyonlara sebep olabilir. Renal yetersizlikte doz ayarı yapılması gereklidir. Serum tepe ve çukur düzeyi izlemi önemlidir. Pik düzeyi için kararlı düzeye ulaştıktan sonra (t1/2x5) İV enjeksiyonda 30-60 dakika sonra, çukur düzey için ilaç dozundan 30 dakika önce örnek alınması gerekmektedir. Terapötik pik düzeyi pulmoner enfeksiyonlar, nötropeni, ağır sepsis gibi durumlarda 8-10 mg/L, çukur düzeyi <2 mg/L olarak önerilmektedir.

### Makrolitler

Makrolitler arasında KF'li hastalarda en sık kullanılan antibiyotik azitromisindir. Gastrointestinal rahatsızlık, karaciğer enzimlerinde artma, kolestatik sarılık daha çok eritromisin tedavisi sırasında görülmek ile birlikte azitromisine bağlı olarak da nadiren görülebilir. Magnezyum ve aliminyum içeren antasidler emilimlerini bozar. Azitromisinin diğer makrolit grubu antibiyotiklere göre ilaç etkileşimi daha azdır.

### Florokinolonlar

**Siprofloksasin:** Gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı, huzursuzluk ve döküntü sık olarak görülen yan etkilerdendir. Konvülsiyon, böbrek yetersizliği, hepatotoksikite, alerjik reaksiyonlar ve fotosensitivite de bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde kondrotoksikite gösterilmekle birlikte insanlarda kanıtlanmamıştır. Tendinit ve tendon rüptürü tedavi esnasında veya sonrasında görülebilen nadir yan etkilerdir. Kinolonlar antiasitler, sükralfat ve diğer iki değerlikli tuzlar ile şelat oluşturabilmeleri nedeni ile emilimleri bozulduğundan 2- 4 saat ara ile alınmaları önemlidir. Sitokrom P 450 enzim sistemini inhibe etmesi nedeni ile varfarin, teofilin ve siklosporin toksisitesine neden olabilmektedir.

### Tetrasiklin Grubu

**Minosiklin:** Gastrointestinal yan etkileri, deri döküntüleri, fotosensitivite, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kafa içi basınç artışı sendromu görülebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, otoimmün hepatit, vestibüler fonksiyon bozukluğu (%30-90) daha nadir de olsa gelişebilir. Diş gelişiminin bozulması nedeni ile 8 yaş altında kullanılmaması önerilmektedir. Absorbsiyonu süt ürünleri, demir, kalsiyum ve magnezyum içeren antiasitlerle ve simetidinle azalır.

### Amfenikoller

**Kloramfenikol:** En önemli yan etkileri doza bağlı olarak gelişen anemi, lökopeni ve trombositopeni ve dozla ilişkisiz idiosenkrazik bir reaksiyon olan aplastik anemidir. Gri bebek sendromu, Herxheimer reaksiyonu, başağrısı, konfüzyon, optik nörit ve periferik nörit görülebilir.

### Linkozamid Grubu

**Klindamisin:** En önemli yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkileridir. Pseudomembranöz enterokolite neden olabilir.

## Polimiksinler

**Kolistin:** Sistemik yüksek doz kullanımına bağlı olarak genellikle geçici olan nefrotoksisite ve nörotoksisite, denge bozukluğu ve görme sorunları, kas zayıflığı gelişebilmektedir. İnhalasyon tedavisi bronkospazm gelişebilmekte ve bu durum inhale beta 2- agonist kullanımı ile önlenilebilmektedir.

## Oksazolidinon Grubu

**Linezolid:** En sık dilde renk değişikliği, tat alma bozukluğu, bulantı, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülür. Tedavisi kesmeyi gerektirecek düzeyde baş ağrısı bildirilmiştir. Linezolidin reverzible monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu yapması nedeni ile serotonin geri alım inhibisyonu yapan ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, trazodon ile kullanımı serotonin sendromuna neden olur. Adrenerjik ajanların veya yüksek miktarda tiramin içeren yiyecekler ile kullanımı sırasında hipertansiyon gelişebilmektedir. Karaciğer enzimlerinde, CPK amilaz düzeyinde yükselme görülebilir. Anemi, lökopeni, trombositopeni 2 haftanın üzerindeki kullanımlarda görülebilir. Kan sayımı izlemi yapılmalıdır. Bütün formları ışıktan korunmalıdır.

## Sülfonamid Grubu

**Trimetoprim Sulfametoksazol:** İki ay altında kullanımı önerilmez. Megaloblastik anemi, glikoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda hemolitik anemi, kristalüri, glossit karaciğer ve böbrek bozuklukları, gastrointestinal rahatsızlık, döküntü, Stevens Johnson sendromu ve yenidoğanlarda kernikterus tablosu görülebilecek yan etkilerdir.

## KAYNAKLAR

- Balfour- Lynn IM, Elborn JS. Respiratory Disease infection. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. (Third edition). Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 137-57.
- Tiddens HAWM, Rosenfeld M. Respiratory Manifestations. Cystic Fibrosis. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souef PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD; eds. Pediatric Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2008; 871-87.
- Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced by inhaled tobramycin. *Pediatr Pulmonol* 1999; 19: 106-7.
- Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006; 148: 259-64.
- Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
- Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant Gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 509-15.
- Blumer JL, Saiman L, Kotsan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2336-46.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of

cystic fibrosis associated with multi-resistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 463-71.

- Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *Antimicrob Chemother* 2005; 55: 921-7.
- Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-64.
- Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in CF. *Thorax* 2005; 60: 517-20.
- Bramwell E, Harvey H. Care of cystic fibrosis in the community. *Commun Nurs* 1998; 3: 16-7.
- Thornton J Elliott RA, Tully MP, et al. Clinical and economic choices in the treatment of respiratory infections in cystic fibrosis: comparing hospital and home care. *J Cyst fibros* 2005; 4: 239-47.
- Strandvik B, Hjelte L, Malmberg AS, Widen B. Home intravenous antibiotic treatment of patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1992; 81: 340-4.
- Kuzemko JA. Home treatment of pulmonary infection in cystic fibrosis. *Chest* 1998; 94: 162s-6s.
- Agent P, Madge S. Cystic fibrosis center care. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 387-97.
- Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 185-98.
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-6.
- Qoittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 269-76.
- Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55-63.
- Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983-4.
- Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 841-9.
- Littlwood JM, Miller MG, Chonheim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1: 865.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patient with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrobiyal Chemother* 1987; 9: 831-8.
- Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119: 250-5.
- Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 313-29.
- Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm Word Sci* 1998; 20: 149-60.
- Beringer P, Huynh KM, Kriengkauykiat J, et al. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 5013-7.
- Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Ljungberg B, et al. Increased oral bioavailability of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2512-7.

30. Neely MN, Reed MD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic basis of optimal antibiotic therapy. In: SS, Pickering LK, Prober CG; eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2008; 1404-15.
31. De Groot R, Smith A. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis: differences and clinical significance. Clin Pharmacokinet 1987; 13: 228-53.
32. Prandota J. Drug disposition in cystic fibrosis: progress in understanding pathophysiology and pharmacokinetics. Pediatr Infect DisJ 1987; 6: 1111-26.
33. Tan HK, Mulheran M, Knox AJ, Smith Ar. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 819-23.
34. Bates RD, Nahata MC, Jones JW, et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin after once-daily administration in patients with cystic fibrosis. Chest 1997; 112: 1208-13.
35. Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, et al. Once versus three times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of CF. The TOPIC study: A randomised controlled trial. Lancet 2005; 365: 573-8.
36. Thiagarajan RR, Ramamorthy C, Gettmann T, Bratton SL. Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in children. Pediatrics 1997; 99: E4.
37. Miall LS, Das A, Brownlee KG, Conway SP. Peripherally inserted central catheters in children with cystic fibrosis: eight cases of difficult removal. J Infus Nurs 2001; 24: 297-300.
38. Aitken ML, Tonelli MR. Complications of indwelling catheters in cystic fibrosis: a 10 year review. Chest 2000; 118: 1598-602.
39. Barker M, Thoenes D, Dohmen H, et al. Prevalence of thrombophilia and catheter-related thrombosis in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 156-61.
40. Voynow J, Scanlin T. Cystic fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. China: Mc Graw Hill Medical, 2008; 118-23.
41. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibrosis 2004; 3: 67-91.
42. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 57-71.
43. Katzung GB. Basic and Clinical Pharmacology. 10 th edition. Mc Graw Hill Companies, 2007; 725-69.
44. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe- Taş Kitabevi, 2005; 167-240.