

Günümüzde Sefalosporinler ve Antibiyotik Direnci

İsmail YILDIZ*, Muhammet Ali VARKAL*, Emin ÜNÜVAR*

Günümüzde Sefalosporinler ve Antibiyotik Direnci

Sefalosporinler günümüzde yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik grubudur. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin gram pozitif etkinlikleri fazla iken, üçüncü kuşak sefalosporinlerde gram negatif etkinlik hâkimdir. Sefalosporinler ayakta parenteral tedavi prensiplerine de uygundur. Solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve iskelet sistemi enfeksiyonları, merkez sinir sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi ve gonorede etkindir. Sefalosporinler bakterisidal, beta-laktamaza dirençli, vücut dokularına dağılımı iyi olan hem oral hem de parenteral kullanılabilen ilaçlardır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, sefalosporin, direnç

Çocuk Dergisi 2014; 14(1):22-27

Cephalosporin Antibiotics and Antibiotic Resistance in Daily Practice

Nowadays, cephalosporins are commonly used antibiotics in pediatrics. First and second- generation cephalosporins have been used for infectious diseases caused by gram positive bacteria but third- generation cephalosporins are preferred for gram negative bacterial infections. Cephalosporins are also suitable for outpatient parenteral treatment They are effective in respiratory tract infections, urinary system infections, soft tissue infections, skeletal infections, central nervous system infections, bacteremia, and gonorrhoea. Cephalosporins can be used through both oral, and parenteral routes. They are bactericidal, and resistant to β -lactamase with good distribution into tissues.

Key words: Antibiotic, cephalosporin, resistance

J Child 2014; 14(1):22-27

Günümüzde Sefalosporinler ve Antibiyotik Direnci

Antibiyotikler yaklaşık 75 yıldır kullanılan ve insanlığa büyük yararlar sağlamış güçlü ilaçlardır. Antibiyotiklerin günümüz insanının ömründe en az 10 yıllık bir uzama sağladığı tahmin edilmektedir⁽¹⁾. Antibiyotikler, en yalın tanımı ile “doğada düşük konsantrasyonlarda zaten bulunmakta olan, bir mikroorganizmanın ürettiği, diğer bir mikroorganizmanın üremesini engelleyen maddeler” olarak tanımlanabilir (Bios=canlı, anti=karşıt). Antibiyotik sözcüğünü ilk kez 1940’larda Waksman kullanmıştır. Tıp biliminin gözleminden çok zaman önceden beridir doğada zaten antibiyotikler doğal olarak bulunmaktadır. Doğal antibiyotikler dünyada ekosistemin bir parçasıdır. Sir A. Flemming’in 1928 yılında *Penicillium notatum* kolonilerinin bakterilerin üremesini engellediğini göstermesi ve bunun sonrasında

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. İsmail Yıldız, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı, 34093 Çapa / İstanbul
e-posta: drismail810@yahoo.com

penisilinin ilaç olarak 1941 yılında kullanıma girmesiyle yeni bir dönem, “antibiyotik çağı” başlamıştır. Penisilinin kimyasal ana yapısı 6-amino-penisiloid asit (6-APA)’tir (beta-laktam halkası; 6-APA Tablo 1). Penisilinler β -laktam grubu antibiyotiklerin ana üyesidir ve penisilin türevleri de “ β -laktam grubu antibiyotikler” olarak isimlendirilir^(1,2). Penisilin II. Dünya Savaşı’nda birçok askerin yaşamını kurtarmıştır. Bazı etkenler özellikle *S. aureus* penisilinin tıpta kullanıma girmesinden hemen sonraki yıllarda penisiline dirençli hâle gelmişken, yıllardır kullanılan penisiline *S. pyogenes* gibi bazı etkenler ise hâlen duyarlıdır.

Flemming’in penisilini göstermesinden sonraki yıllar antibiyotik keşiflerinin altın çağıdır⁽³⁾. Bilim insanları yoğun olarak diğer antibiyotik özellikli moleküllerin keşifleri için yoğun çaba harcadılar. Bunların bazılarında yeni antibiyotik özellikli ilaçlar bulundu, bazılarında ise bulunamadı. 1948 yılında Sardunya adası kıyılarında, adadaki *Salmonella* salgınına karşı mücadelede araştırmalar yapan İtalya Cagliari Üniversitesi hijyen kürsüsü profesörü Giuseppe Brotzu, *Cephalosporium acremonium* mantarının *Salmonella* üremesini engellediğini göz-

Tablo 1. Sefalosporinlerin kuşakları ve etkinliklerindeki temel özellikler.

Birinci kuşak sefalosporinler:	Sefaleksim, sefadroksil, sefazolin, sefalotin. Esas gram pozitif ve anaerob etkinlikleri vardır, gram negatif etkinlik düşüktür. Sefalotin ilk kullanıma giren sefalosporindir. Ancak nefrotoksitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Oral kullanılabilirler.
İkinci kuşak sefalosporinler:	Sefaklor, sefuroksim (oral: sefuroksim aksetil, parenteral sefuroksim-sodyum), sefotetan, sefoksitin. Gram negatif etkinlik birinci kuşağa göre daha fazladır. Hem gram pozitif hem gram negatif ve anaerob etkinlikleri vardır. Oral de kullanılabilirler.
Üçüncü kuşak sefalosporinler:	Sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefiksım. Gram negatif etkinlik ağırlıklıdır, gram pozitif etkinlikleri düşüktür. Yarı ömürleri uzun ve bakterisidaldirler. Sefazidim anti- <i>psödomonal</i> etkinliğe sahiptir. Beyin omurilik sıvısına menenjitte iyi penetre olurlar. Anaerob etkinlikleri düşüktür. <i>S. aureus</i> 'a etkinlikleri yoktur. APAT'a uygun olarak, günde bir veya iki dozda parenteral kullanılabilirler.
Dördüncü kuşak sefalosporinler:	Sefepim. Geniş bir spektruma sahiptir, hem gram pozitif hem gram negatif hem de anaerob etkinlikleri vardır. Beta laktamazlara dirençlidir. Febril nötropeni, yoğun bakımlarda tercih edilir. Anti stafilokoksik etkinlikleri yoktur, MRSA da etkisizdir.
Beşinci kuşak sefalosporinler:	Seftarolin, seftobiprole. Bu grup en yeni kuşaktır. Çocuklarda kullanım onayları FDA tarafından onaylanmamıştır. Ciddi enfeksiyonlarda MRSA enfeksiyonlarında erişkinde kullanılabilir.

lemledi⁽³⁾. Bu gözlemden sonra Oxford Üniversitesi'nden iki araştırmacı Brown ve Abraham tarafından ilk sefalosporin molekülü kristalize olarak laboratuvarında elde edilmiş ve "penisilin-N" adı verilmiştir. Bunu takiben 1964'de E. Lilly ilaç firması bir sefalosporin olan sefalotini ilk ruhsatlı sefalosporin olarak tıbbın kullanımına sunmuştur. Bu yıldan itibaren penisiline alternatif ilaç olarak öne çıkan sefalosporinler yaklaşık 50 yıldır kullanımdadır. Penisilin parenteral kullanımı ağırlı olduğu için sefalosporinler alternatif bir ilaç grubu olmuştur. Hâlen sefalosporinler yaklaşık 71 alt bileşik grubu ile kullanımdadır.

Günümüzde antibiyotik sınıfında yer alan birçok ilaç vardır ve bunlar içinde azımsanmayacak bir oranda sefalosporin bulunmaktadır⁽³⁾. Sefalosporinler grup olarak β -laktam grubu içinde yer alır, ana biyokimyasal yapısında ortak yapı 7-aminosefalosporinik asidir (7-ASA, Tablo 1). Bu yapı 6-APA yapısına benzer görünse de iki uç kısmı R1 ve R2 kısımları sentetik olarak yeni ilaç geliştirmeye daha uygundur. Bu özellik sayesinde birçok sefalosporin grubu antibiyotik sentezlenmiştir. Sefalosporinlerin penisilinlere üstünlükleri hem oral hem de parenteral kullanılabilen formlarının olmasıdır. Penisilinde ise yalnızca penisilin-V (fero'rimetil penisilin) oral kullanıma uygundur. Sefalosporinlerin tatları çocukların oral alımına uygundur. Tat olarak çocuklar tarafından alımları iyi olanlar sefaklor, sefdinir, sefaleksim iken, sefuroksim-aksetilin çocuklar tarafından kabulü daha zordur⁽⁴⁾. Parenteral kullanılanların yarı ömürleri penisiline göre daha uzundur. Sefalosporinler bakterisidal ilaçlardır; ilaç profilleri güvenilirdir; ulaşılabilirlikleri kolaydır. Dezavantajları penisiline göre daha pahalı olmalarıdır.

lirlikleri kolaydır. Dezavantajları penisiline göre daha pahalı olmalarıdır.

Sefalosporinler yıllar içinde antibakteriyel etki spektrumlarına göre gruplandırılmışlardır. Buna göre de "kuşak" veya "jenerasyon" başlıkları ile gruplandırılırlar.

Birinci kuşak sefalosporinler: İlk bilinen ve gram pozitif bakterilere daha etkin olan grup birinci kuşak sefalosporinlerdir. Bu grup içinde sefalotin, sefazolin, sefaleksim, sefadroksil öne çıkar. Sefalotin yan etkilerinden ötürü kullanılmamaktadır. *S. pyogenes*'in neden olduğu akut tonsillofarenjitlerde; deri enfeksiyonlarında; cerrahi enfeksiyonlarda ve/veya profilaksisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Sefaleksinin oral formu pediatrikte akut tonsillofarenjit vakalarında tedavide kullanılabilir; etkindir. Sefaleksinin MIC değeri tonsillofarenjit vakalarında *S. pyogenes* için yeterlidir.

İkinci kuşak sefalosporinler: Sefaklor, sefuroksim, sefprozilinin de aralarında olduğu grup ikinci kuşak sefalosporinlerdir. Bu grup hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere etkinlik gösterirler. Birinci gruba göre gram negatif etkinlikleri kısmen daha fazladır. Ancak beyin omurilik sıvısına yeterli oranda geçemezler. Günümüzde alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde, otit, sinüzit ve tonsillit tedavisinde etkindir; üriner sistem enfeksiyonlarında etkili olanlar özellikle profilaksizde tercih edilmektedir. Sefuroksimin hem parenteral (sefuroksim sodyum) hem oral formu (sefuroksim-aksetil) vardır, kısmen anaeroplara da etkindir.

Üçüncü kuşak sefalosporinler: Sefotaksim başta olmak üzere seftriakson, seftazidim, sefiksim, sefdinir olduğu grup üçüncü kuşak sefalosporinler olarak bilinir. Kullanıma 1980'lerden sonra girmiştir. Antipsödomonal etkinliği olan seftazidimdir. Bu grup içinde ülkemizde de dünyada da en sık kullanılan seftriaksondur ^(5,6). Seftriakson parenteral kullanılabilen bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Yarı ömrü 8-12 saat gibi uzundur; kas içi de uygulanabilir. Bu özellikleri ile ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) uygulamasına uygundur ⁽⁷⁾. Güvenilirlik profili net olarak bilinmektedir. BOS'a ve eklem sıvılarına, seröz boşluklara geçişi yeterlidir. Bu bölgelerde antibakteriyel MIC değerlerine bakterisidal etkinlikte ulaşır. Olası yan etkileri arasında en sık görüleni makülopapüleri döküntülerdir. Seftriakson yenidoğanlarda yaşamın ilk 2-3 ayı içinde tercih edilmemelidir. Hepatotoksisite, safra koyulaşması ve safra çamuruna neden olabilir. Bu durum bir süre içinde kendiliğinden düzelmektedir. Direk Coombs testini pozitif yapabilir, hemolitik anemilere neden olabilir; hematüri de yapabilir. Anafilaksi riski vardır ⁽⁸⁾. Çocuklarda az sayıda da olsa da anafilaksi vakaları bilinmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada seftriaksona bağlı 22 anafilaksi vakasının 4'ünün çocuk olduğu bildirilmiştir ⁽⁹⁾. Anafilaksi ilk 20 dk. içinde gelişmektedir. Seftriakson için söz edilen tüm bu yan etkilerin toplam görülme olasılığı %3.7'dir. Seftriakson penisiline yüksek dirençli *S. pneumoniae* enfeksiyonlarında, dirençli gonokok enfeksiyonlarında, MRSA enfeksiyonlarında, *K. oxytoca* veya *Pseudomonas* enfeksiyonlarında, hastanedeki nazokomiyal enfeksiyonlarda, ESBL (genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten) pozitif gram negatif bakterilerin enfeksiyonlarında, anaerop enfeksiyonlarda, VRE enfeksiyonlarında etkisizdir ^(10,11). Günümüzde özellikle ayaktan vakaların bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonlarında, pnömoni veya bronkopnömonilerinde, ağır veya komplike otit veya sinüzit vakalarında, deri, kemik veya eklem enfeksiyonlarında, üriner sistem enfeksiyonlarında, dirençli olmayan gonore vakalarında, meningokoksemi tedavisinde, bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılır. Seftriaksonun parenteral kullanımında flakon sulandırıcı solüsyonu farklı olduğu için kas içi (IM) ve damar içi (IV) formları ayrı ayrı bulunmaktadır. Reçete yazılırken bu göz önünde bulundurulmalıdır. Oral kullanılabilen üçüncü kuşak sefalosporinler arasında sefiksim ve sefdinir sayılabilir.

Dördüncü kuşak sefalosporinler: Diğer bir grup olan IV. kuşak sefalosporinler içinde başta sefepim yer alır. Özellikle gram negatif bakterilere etkindir. Üçüncü kuşağa göre daha güçlü gram pozitif antibakteriyel etkinlikleri de bulunmaktadır. Yalnızca parenteral olarak kullanılabilir. Özellikle hematoloji servislerinde, febril nötropenik vakalarda, immun yetersizliklerin enfeksiyon tedavilerinde yer alır. BOS'a geçişleri iyi olduklarından menenjit tedavisinde kullanılabilirler.

Sefalosporinlerde son grup olan 5. kuşak içinde cefartoline, ceftobiprole yer alır. Bu grubun diğerlerinden farkı MRSA gibi *S. aureus* enfeksiyonlarında, ESBL pozitif gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda, psödomonas enfeksiyonlarında, nazokomiyal enfeksiyonlarda, anaerop enfeksiyonların tedavisinde etkin olmalarıdır. Bu gruptaki ilaçların bazılarında, FDA tarafından, çocuklarda kullanımına onay verilmiştir ⁽³⁾.

Günümüzde sefalosporinlerin kullanımında uyulması gereken temel noktaları özetleyecek olursak, sefalosporinler hem gram negatif hem de gram pozitif etkinliğe sahip olan bir gruptur, bir ve ikinci kuşaklarda gram pozitif, üçüncü kuşakta ise gram negatif etkinlik daha fazladır. Sefaleksim, sefaklor, sefadroksil, sefiksim, sefuroksim, sefdinir gibi bazı formları oral olarak da kullanılabilir. Günümüzde sefalosporin penisiline yüksek dirençli pnömokok, MRSA, ESBL pozitif gram negatifler, psödomonas enfeksiyonlarında, VRE'de etkinlik göstermezler. Dördüncü kuşak sefalosporin sefepim febril nötropeni hastalarında, yoğun bakım ünitelerinde, kemik iliği nakil ünitelerinde tercih edilir. Sefepim ESBL pozitif gram bakterilerde etkindir. Beşinci kuşak sefalosporinlerin anti-stafilokoksik, VRE'lara karşı etkinlikleri vardır, ancak çocuklarda kullanımları tam onaylı değildir.

Günümüzde antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklere direnç sorunu

Antibiyotiklerin altın çağı 1950 ile 1970 yılları arasıdır. Bu yıllar içinde penisilinler, sefalosporinler, tiamfenikoller, tetrasiklinler, ko-trimoksazol, makrolidler kullanıma girmiştir ve hâlen de çeşitli enfeksiyon hastalıklarında kullanılmaktadır. 1980 ile 2000 yılları arasında bunlara eklenen çok fazla antibiyotik grubu yoktur. Kinolonlar ve karbapenemler başlıca-

rıdır. Sonuçta, elimizdeki antibiyotikler belli sayıda-
dır ve kaynakları da sınırlıdır. Yeni tanımlanmış bir
grup yoktur. İlaç endüstrisinde genel eğilim kısa
sürelili tedavide yer alan ilaçlar yerine daha uzun süre-
li, bir ömür boyunca kullanılabilen ilaçların keşfi
için yatırım yapmak, klinik araştırmalar planlamaktır.
Yeni bir antihipertansif ilaç, antilipemik veya antidi-
yabetik ilaç çok daha fazla kâr sağlamaktadır. Belki
de bir süre sonra antibiyotikler “orphan” ilaçlar dedi-
ğimiz “öksüz ilaçlar” grubuna dâhil olacaktır. Dünya-
da günümüzde tıpta kullanılan 227 bilinen antibiyotik
varken bunlardan yalnızca 31’inin (%13.6) çocuklar-
da kullanımı onaylıdır. 1980 yılından sonra eklenen
antibiyotik oranı yalnızca %5 oranındadır ve bu eklen-
melerinde çoğunluğu 12 yaştan daha büyük çocuk-
larda kullanımı onaylıdır ⁽³⁾.

Ülkemizde ayaktan başvuran vakalarda en sık reçete
edilen ilaçlar grup başlığında antibiyotikler ne yazık
ki önde gelmektedir. Kullanımları non-steroid anti
inflatuvar ilaçlardan dahi sıktır. Resmi kaynaklara
göre ülkemizin 2012 yılında Sosyal Güvenlik Kuru-
mu (SGK)’nun geri ödediği ilaç fatura miktarı 14
milyar TL’dir. Yani ülkemizde kullanılan ilaçların
ana alıcısı SGK’dır. Ülkemizin tüm ilaç pazarı
büyüklüğü ise yaklaşık olarak 16-17 milyar TL’dir.
Bu ölçekte ülkemiz Avrupa’da 6. sırada, dünyada ise
16. sırada yer almaktadır. Ülkemizde antibiyotiklerin
tüm ilaç tüketimindeki payı %12’dir ve bunun yakla-
şık yarısından fazlası da ayaktan hastalarda kullanıl-
maktadır. Ülkemizde kişi başına ilaç tüketimi kutu
bazında 23, parasal olarak da 106 USD’dir. Ülkemizde
üretilen toplam ilaçların %75’i ülkemizde üretilmiş
olarak görünse de, ilaç hammaddesinin %80’i ithal-
dir. Bu nedenle ilaç sektörü dışa bağımlıdır ⁽¹²⁾.

Antibiyotikler ayaktan hastalarda en sık kime, hangi
yaş ve hasta grubuna reçete edilmektedir? Bu soru-
nun yanıtı çocuklara ve akut solunum yolu enfeksi-
yonlarında kullanılmaktadır ⁽¹³⁾. Çocuklarda ayaktan
vakalarda kullanılan antibiyotiklerin en az %50’sinin
gereksiz olduğu tahmin edilmektedir. Bu antibiyotik-
lerin birçoğu da evlerde kullanılmadan saklanmakta,
depolanmakta, miatları geçince de çöpe gitmektedir;
milli servet kayba uğramaktadır. Ülkemizde ilaçlar
hastalıkların tedavi süreleri göz önüne alınarak reçete
edilip sunulmadığı, kutu bazında verildiği için bazen
tedavi eksik kalıp yine başka antibiyotik kullanıl-
makta veya fazladan en az yarım şişe veya kutu ilaç

heba olmaktadır; kutudaki kayba uğrayan kâğıt da
çabasıdır.

Antibiyotikler doğru kullanıldığında etkin olan ilaç-
lardır. Viral enfeksiyonlarda bir etkinlikleri yoktur.
Viral enfeksiyonlardan sonra bakteriyel enfeksiyon-
ları önlemesi geçerli ve kanıtı değildir. Profilakside
birkaç hastalık veya durum dışında yeri yoktur.
Ancak, ciddi bakteriyel enfeksiyon tablolarında ter-
cih edilmelidir. Günümüzde akılcı ilaç kullanımı,
hastaların klinik bulgularına, bireysel özelliklerine
göre kolay ulaşılabilen, kolay kullanılabilen ve ucuz
olarak temin edilebilen uygun antibiyotiğin, uygun
süre ve dozajda kullanılması olarak tanımlanmakta-
dır. Çocuk yaş grubunda antibiyotiklerin en sık reçete
edildiği yaş grubu kreş ve yuva çocuklarıdır. Büyük
çocuklarda veya erişkinlerde antibiyotik kullanımı
daha düşüktür. En sık akut solunum yolu hastalıkları,
sindirim sistemi hastalıkları, üriner sistem enfeksi-
yonları ve yumuşak deri enfeksiyonları için kullanıl-
maktadır. Akut solunum yolu enfeksiyon hastalıkları
içinde akut tonsillofarenjit, akut orta kulak iltihabı ve
rinosinüzitler önde gelir; akut alt solunum yolu
enfeksiyonları bunları takip eder. Antibiyotik-lerin
dikkatli kullanımı niçin çok önemlidir? En önemli
nedeni dünyada giderek artan ve ciddi boyutlara ula-
şan dirençli mikroorganizmalardır. Bunu ilaç yan
etkileri, gereksiz ilaç kullanımı ve ekonomik kayıplar
izler. Antibiyotiklerin sayıları, kullanım oranları
artarken direnç de paralel olarak artmaktadır.
Ülkemizde çocuklarda ayaktan enfeksiyonlarda en
sık reçete edilen antibiyotikler amoksisilin-klavulanat,
sefalosporinler ve makrolid grubu antibiyotiklerdir.
Bu grup içinde yıllara bakıldığında özellikle
1990’lardan sonra amoksisilin-klavulanat açık ara
önde gitmektedir. Dikkati çeken ikinci önemli ilaçlar
sefalosporinlerdir. Zira hem ayaktan hem de yatan
hastalarda önemli oranda kullanılmaktadır. Ülke-
mizde sefalosporinlerin ayaktan hastadaki kullanımlarında son on yılda bir artış görülmekte, özellikle
parenteral üçüncü kuşak antibiyotik olan seftriak-
son yoğun olarak reçete edilmektedir. Özellikle
S. pneumoniae suşlarının yaklaşık %20 oranı penisil-
line orta düzeyde, %3-6 oranı da penisiline yüksek
düzeyde dirençlidir. İnvazif hastalıklardaki etkenlerin
dirençli olma olasılıkları daha yüksektir. Bakteriyel
menenjitli vakalarda BOS’tan izole edilen
S. pneumoniae suşlarında penisiline direnç oranı %26
olarak saptanmıştır. Bu oran ayaktan vakalardaki

direnç oranından çok daha yüksektir.

Doğadaki ekosistem içinde mantarlar ile bakteriler arasındaki etkileşimde, mantarlar düşük konsantrasyonlarda çeşitli antibiyotik özelliğinde maddeler sentezlemektedir. Bunların özelliği doğal olmaları, düşük konsantrasyonlarda sentezlenmeleri ve etkin olmalarıdır. Dünyada antibiyotikler yalnızca hekimler tarafından kullanılmamaktadır. Günümüzde antibiyotikler tarımda, özellikle de hayvan çiftliklerinde, mandıralarda, tavuk üretim çiftliklerinde tıptaki tüketiminden çok daha fazla kullanılmaktadır^(14,15). Üretilen antibiyotiklerin yaklaşık %80'i hayvan çiftliklerinde, tarımda tüketilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tarımda günde tüketilen antibiyotik miktarı 51 tondur. Antibiyotik kullanımı ile hayvan çiftliklerinde verim artmış, ekonomik karlılık oranı yükselmiştir. Besi çiftliklerinde hayvanların da ömrünün uzaması et miktarını artırmakta, sanayi verimliliği yükseltmektedir. Hayvanlarda antibiyotiklerin bu denli yoğun kullanımları, hayvan dışkıları ile çevreye giden olası mutasyonlara uğramış dirençli *Clostridium* suşlarındaki artışa neden olmaktadır. Bunun bir örneği Almanya'da *E. coli*'ye bağlı hemolitik üremik sendrom vakalarında yaşanmıştır. İnsanların makro ve mikro çevresi, tarımdaki yoğun antibiyotik kullanımı ile daha tehlikeli bir hâle gelmektedir. Antibiyotik kullanımları ile duyarlı olan bakteriler azalırken veya ortadan kalkarken dirençli suşların oranı artmaktadır⁽¹⁶⁾.

Tıpta bakterilere karşı yüksek miktarlarda antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini kolaylaştırır. Ortamdaki antibiyotik konsantrasyonu ne kadar yüksek ise direnç gelişimi de o oranda indüklenmektedir. Toplumda antibiyotiğin kullanım alanları, endikasyonları arttıkça paralel olarak direnç de artar^(3,17). Bu yüzden ki dirençli bakterilere bağlı nazokomiyal enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde, yanık ünitelerinde daha sık görülmektedir. Gram pozitif bakterilerde temel direnç mekanizması penisilin bağlayıcı proteinin (PBG) yapısının değişikliğe uğraması ve ortamdaki beta laktamaz enzimleridir. Gram negatif bakteriler de ise ribozomal yapının değişikliğe uğraması, ortama genişlemiş beta laktamaz üretimi (ESBL), effüks mekanizması ile antibiyotik uzaklaştırılması, karbepenemaz enzimi üretimi sayılabilir⁽¹⁸⁾. Sefalosporinlerin son yıllardaki artan kullanımları ESBL'yi indüklemekte, sefatriaksona dirençli gram

negatif bakteri suşları tanımlanmaktadır. Seftriaksona direnç günümüzde %2'ler düzeyinde iken, ileriki yıllarda daha da yükselebileceğinden endişe duyulmaktadır. Direnç değerlendirilmesinde bilinmesi gereken bir önemli nokta da bir sefalosporine direnç geliştiğinde ait olduğu gruptaki diğer sefalosporinlere de büyük olasılıkla direnç gelişmiş olduğunun edilmesidir. ESBL pozitif dirençli bakteriyel enfeksiyonlarında dördüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler tercih edilmektedir.

Bilinmelidir ki bir şeyi bilmek yetmez, uygulanmalıdır; arzulamak yetmez, yapılmalıdır. Mademki antibiyotik kullanımının artması direnç gelişimi indüklemektedir, o hâlde özellikle kreş çocuklarında ayakta vakalarda antibiyotik kullanımı en aza indirilmelidir. Bizler yeni bir antibiyotik bulamıyoruz, süper bir antibiyotiğimiz yok ama, bakteriler sürekli olarak direnç geliştirme yönünde mutasyonlara uğramakta, süper dirençli bakteriyi oluşturmaktadırlar. Panrezistan bir bakteri gelecekte insanlığın sonunu hazırlayabilir.

Çocuklarda sık antibiyotik kullanımının olası riskleri yalnızca bakteriyel direnç değildir. Antibiyotik tüketiminin artması ile bağırsak florasının hasara uğramakta, bu nedenle de obezite riski artmaktadır. Antibiyotiklerle sıklığı giderek artan otizm, astım, atopi arasında da teori düzeyinde de olsa bir ilişki olabileceği endişesi vardır.

Sonuç olarak, yan etkisi hiç olmayan, zararsız bir antibiyotik veya bir ilaç yoktur. Tedavide klinik bulgular değil, etken göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımı yarar yerine zarar verir, antibiyotik direncini indükler. Tarımda ve hayvancılıkta antibiyotik kullanımına sınırlama getirilmelidir. Çocuk sağlığının vazgeçilmez önlemleri içinde aşılar eksiksiz yapılmalıdır. Beslenme desteklenmeli, hijyene dikkat edilmeli, takip sistemleri kurulmalı, antibiyotik tüketimi olabildiğince kontrol altına alınmalı, sürekli meslek içi eğitimlere destek verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Liarrul LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of β -lactams. *Curr Opinion in Microbiol* 2010;13:551-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.09.008>
2. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1277:84-90.

- <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12023>
3. IOM (Institute of Medicine). Antibiotic resistance: Implications for global health and novel intervention strategies. Washington DC: The National Academies Press, 2010.
 4. **Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN.** Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child* 2012;97:293-7. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300909>
 5. **Bush K.** Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. *Curr Opinion Pharmacol* 2012; 12:527-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2012.06.003>
 6. **Clavenna A, Bonati M.** Differences in antibiotic prescribing in paediatrics outpatients. *Arch Dis Child* 2011;96:590-5. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.183541>
 7. **Duncan DJA, Barr DA, Seaton RA.** Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review. *Int J Clin Pharmacol* 2012;34:410-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-012-9637-z>
 8. **Arslanköylü EA, Kuyucu S, Balcı S, Usta Y.** İlk doz seftriakson sonrası anafilaksi. *Türk Pediatri Arşivi* 2011;46:81-3. <http://dx.doi.org/10.4274/tpa.46.14>
 9. **Yao Y, Zhou RY, Wang Y.** Fatal adverse effect of injected ceftriaxone sodium in China. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012;21:1197-201. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3232>
 10. **Seiffert SN, Hilty M, Perreten V, Endimiani A.** Extended-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative organisms in livestock: An emerging problem for human health. *Drugs Resistance Updates* 2013;16:22-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2012.12.001>
 11. **Shlaes DM.** New beta lactam, beta-lactamase inhibitor combinations in clinical development. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1277:105-14. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12010>
 12. **Uras G.** Ülkemizdeki ilaç harcamaları. Milliyet Gazetesi, 5 Aralık 2013.
 13. **Lodha R, Kabra SK, Pandey RM.** Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; Issue 6.
 14. **Davey P, Brown E, Charani E, et al.** Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; Issue 4.
 15. **Hollis A, and Ahmad Z.** Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med* 2013;369:2474-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1311479>
 16. Scientific Advisory Group on Antimicrobials of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Reflection paper on the use of third and fourth generations cephalosporins in food producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. *J Vet Pharmacol Therap* 2009;32:515-33.
 17. **Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al.** Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Grugs* 2013;73:159-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>
 18. **Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B.** İdrar kültürlerinden izole edilen E. coli ve Klebsiella spp. suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci. *J Clin and Experiment Invest* 2013;4:56-62. <http://dx.doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.01.0234>