flora

DERLEME/REVIEW

FLORA 2021;26(1):50-66 • doi: 10.5578/flora.20219905

Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Kılavuzlarının Farmasötik Bakım Gereklilikleri Yönünden İncelenmesi ve Karşılaştırılması

Investigation and Comparison of Diagnosis and Treatment Guidelines for Community Acquired Pneumonia in terms of Pharmaceutical Care Requirements

Melda BAHAP[1](İD), Emre KARA[1](İD), Ahmet Görkem ER[2](İD), Kutay DEMİRKAN[1](İD), Serhat ÜNAL[2](İD)

[1] Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atıfı: *Bahap M, Kara E, Er AG, Demirkan K, Ünal S. Toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi kılavuzlarının farmasötik bakım gereklilikleri yönünden incelenmesi ve karşılaştırılması. FLORA 2021;26(1):50-66.*

ÖZ

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) ülkemizde ve dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve sağlık sistemi için ciddi bir ekonomik yük getirmektedir. Ülkemizde infeksiyonlara bağlı ölümler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bu nedenle TGP tedavisinin, mümkün olan en kısa sürede ve en uygun antibiyotik ile başlatılması morbidite ve mortaliteyi azaltmakta önem taşımaktadır. Bu amaçla hekimlere antibiyotik seçiminde yardımcı olmak ve klinik uygulamalar arasındaki farklılıkları azaltmak için çok sayıda kanıta dayalı kılavuz oluşturulmuştur. Bu kılavuzlar temelde ortak içerik ve önerilere sahip olmakla birlikte ülkelerin sağlık sistemlerine göre birtakım farklılıklar barındırmaktadır. Ayrıca, kılavuzlarda birtakım eksiklikler ve ele alınmayan konular yer almaktadır. Bu derleme, beş TGP tedavisi kılavuzunun (İngiliz Toraks Derneği, İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, İspanyol Pnömoloji ve Göğüs Cerrahisi Derneği, Türk Toraks Derneği kılavuzları) karşılaştırılması, farklılıklarının belirlenerek tartışılması ve kılavuzlarda değerlendirilmeyen ilaç etkileşimleri, böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması, obezitede doz ayarlaması, ciddi/yaygın yan etkiler, ilaçların farmakokinetik-farmakodinamik özellikleri gibi konuların tartışılması amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Antibiyotik; Farmakokinetik; Pnömoni; Kılavuzlar; Farmasötik bakım*

Geliş Tarihi/Received: 05/09/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 20/11/2020

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 24.03.2021

ABSTRACT

Investigation and Comparison of Diagnosis and Treatment Guidelines for Community Acquired Pneumonia in terms of Pharmaceutical Care Requirements

Melda BAHAP[1], Emre KARA[1], Ahmet Görkem ER[2], Kutay DEMİRKAN[1], Serhat ÜNAL[2]

[1] Department of Clinical Pharmacy, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

[2] Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Community-acquired pneumonia (CAP) is an important cause of morbidity and mortality in our country and worldwide, and it imposes a serious economic burden on the health system. It is major cause of deaths due to infections in our country. Therefore, initiating CAP treatment with the most appropriate antibiotic as soon as possible is important in decreasing morbidity and mortality. For this purpose, many evidence-based guidelines have been created to assist physicians in the selection of antibiotics and to reduce the differences between clinical practices. Although these guidelines mainly have common content and recommendations, there are some differences according to the health systems of the countries. In addition, the guidelines contain a number of shortcomings and issues not addressed. This review waswritten to compare five CAP guidelines (British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Excellence, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Spanish Pneumology and Thoracic Surgery Association, Turkish Thoracic Society), to identify and discuss their differences, and to discuss the issues not considered in the guidelines such as drug interactions, dose adjustment in kidney/liver dysfunction, dose adjustment in obesity, serious/common side effects, and pharmacokinetic-pharmacodynamic properties of the drugs.

Key Words: *Antibiotic; Pharmacokinetic; Pneumonia; Guidelines; Pharmaceutical care*

GİRİŞ

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) sıklıkla bakteri ve virüslerin neden olduğu, yıllık olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık 100.000 kişinin, Avrupa'da ise 23.000 kişinin hayatını kaybetmesine neden olan önemli bir hastalıktır[1,2]. ABD'de tüm ölüm nedenleri arasında altıncı sırada, infeksiyonlara bağlı ölümlerde ise birinci sırada yer almaktadır[3]. Avrupa'da yıllık insidans %0.5-1.1 olarak bildirilmekte ve yaşla birlikte görülme oranı artmaktadır[4]. Ülkemizde TGP epidemiyolojisine yönelik yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır, ancak alt solunum yolu infeksiyonları (pnömoni dahil) en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır[5]. Türkiye İstatistik Kurumunun 2018 yılı istatistikleri incelendiğinde, ölümlerin %12.5'inin solunum yolu hastalığına bağlı olduğu görülmektedir[6].

Dünya çapında TGP'ye en sık neden olan patojenler arasında *Streptococcus pneumoniae* başta olmak üzere *Haemophilus influenzae* ve atipik bakteriler (*Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella* spp.) bulunmaktadır[7]. İleri tanısal incelemelere rağmen hastaların önemli bir kısmında etken belirlenememekte, ayrıca çoğu durumda etkenin belirlenmesine kadar geçecek zamanda ampirik tedaviye başlamak gerekmektedir[8]. Tedavinin amacı, mümkün olan en kısa sürede, en uygun antibiyotiğe başlanması ve morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır[9]. Bu amaçla tanı ve tedavi algoritmalarının geliştirilmesi, ampirik tedavinin belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi konularda birçok tanı ve tedavi kılavuzu hazırlanmıştır ve bu kılavuzlar belirli zaman aralıkları ile güncellenmektedir[4,10-13]. Bu kılavuzlar arasında birtakım farklılıklar bulunmakla birlikte genel olarak tanı, tedavi ve önlemeye yönelik öneriler birbiri ile tutarlıdır. Kılavuzlar hekimlere yol gösterici olmakla birlikte birtakım eksiklikler içermekte ve yeterince ele alınmayan konular barındırmaktadır. Genel olarak bütün kılavuzlarda tanı yöntemleri, ampirik tedavide kullanılan ilaçlar, tedavi süresi, korunma yöntemleri gibi konular üzerinde sıklıkla durulurken, ilaç etkileşimleri, ilaç alerjileri, istenmeyen etkiler, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre dozların belirlenmesi gibi konular ise yeterince değerlendirilmemiştir. Bu derleme, TGP kılavuzlarının tedavi ve yönetimi açısından karşılaştırılmasını ve kılavuzlarda yer verilmeyen ilaç etkileşimleri, böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması, ciddi/yaygın yan etkiler,

ilaçların farmakokinetik-farmakodinamik özelliklerini tartışmayı amaçlamaktadır.

Tanı ve Tedavi Kılavuzları Arası Farklılıklar

Bu derlemede toplamda 5 farklı kılavuz incelenmiştir: İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society, BTS), İngiltere Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE), Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID), İspanya Pnömoloji ve Göğüs Cerrahisi Derneği (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery, SEPAR) ve Türk Toraks Derneği (TTD) kılavuzları. BTS kılavuzu 2009, NICE kılavuzu ise 2019 yılında güncellenmiştir[4,12]. ESCMID tarafından erişkinlerde TGP dahil alt solunum yolu infeksiyonlarının yönetimi için oluşturulan kılavuz 2005 yılında yayınlanmıştır ve 2011 yılında güncellenmiştir[11]. SEPAR kılavuzu en son 2010 yılında, TTD kılavuzu ise 2009 yılında güncellenmiştir[10,13].

Kılavuzlarda temel olarak tedavi önerileri birbirine benzerlik göstermekle birlikte bölgesel etkenler nedeniyle birtakım farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklara örnek verilecek olursa; SEPAR kılavuzu diğer kılavuzlardan farklı olarak makrolidlere karşı *S. pneumonia* direncinin %25 civarında olması sebebiyle makrolidlerin monoterapide kullanılmamasını önermiştir. Türkiye'de de *S. pneumoniae* için makrolid direnç oranı yaklaşık %50 olduğu için makrolid monoterapisinin tercih edilmesi pek mümkün görülmemektedir[14].

ESCMID ve SEPAR kılavuzlarında *Pseudomonas* şüpheli olgularda karbapenemlerin tercih edilebileceği belirtilirken diğer kılavuzlarda bu öneri yapılmamıştır. Bununla birlikte NICE kılavuzu hariç tüm kılavuzlarda tedavi seçenekleri arasında sefalosporinler yer almaktadır. Kılavuzlar arasında tedavi süreleri açısından da farklılıklar bulunmaktadır. BTS ve ESCMID kılavuzlarında düşük veya orta şiddette ve komplike olmayan TGP ile hastaneye başvuran çoğu hasta için 7 günlük tedavi önerilmektedir. SEPAR kılavuzunda bu süre 5-7 gün olarak, TTD kılavuzunda ise 7-10 gün olarak belirlenmiştir. NICE kılavuzunda düşük, orta ve şiddetli TGP için 5 günlük tedavinin yeterli olabileceği belirtilmiştir[4,10-13]. NICE kılavuzunun diğer kılavuzlara göre 8-10 yıl sonra güncellenmiş olması nedeniyle tedavi süresi konusunda öneri farklılığı görülmektedir[15].

Tigesiklin, seftarolin, lefamulin gibi ilaçlar 2009 yılı ve sonrasında kullanıma sunulmuştur, bu ilaçlar pnömoni tedavisi için onay almışlardır ancak kılavuzlar güncellenmediği için kullanımları daha sınırlı kalmıştır[16-18]. Aynı zamanda günümüzde kullanımda olmayan bazı ilaçlar (eritromisin, telitromisin, sefodizim) da bu kılavuzların önerileri içinde yer almaya devam etmektedir.

Tedaviye Yanıtsızlık

TGP'lerde tedaviye yanıtsızlık mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve yetersiz tedavi mortaliteyi 11 kata kadar artırmaktadır[19]. Bu nedenle tedaviye yanıtsızlığın nedenlerinin iyi anlaşılması ve bunlardan kılavuzlarda bahsedilmesi gerekmektedir. SEPAR ve NICE kılavuzlarında bu duruma yer verilmemektedir[10,12]. ESCMID kılavuzunda tedavinin ilk 72 saatinde tedaviye yanıtsızlığın genellikle antimikrobiyal dirençten veya viral bir infeksiyondan kaynaklanabileceği; 72 saatten sonra görülen tedavi yanıtsızlığının ise komplikasyon gelişiminden kaynaklanabileceği belirtilmiştir[11]. BTS ve TTD kılavuzlarında tedavi yanıtsızlığı plevral efüzyon/ampiyem, apse, endokardit, dekübit yarası gibi komplikasyonların gelişmesine, hastanın tedaviye uyumsuzluğuna, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Coxiella burnetii* gibi beklenmedik bir etkenle infeksiyona bağlanmıştır[4,13]. Ek olarak, TTD kılavuzunda ilaç direnci, uygunsuz antibiyotik kullanımı, önceden bilinmeyen bir immünsüpresyon, akciğer kanseri veya konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi infeksiyon dışı bir nedenin varlığı tedavi yanıtsızlığı için olası nedenler olarak belirtilmiştir[13]. Ayrıca BTS kılavuzunda oral tedavide emilimin yeterli olmaması sonucu tedaviye yanıtın yetersiz olabileceği ifade edilmiştir[4].

Çin Halk Cumhuriyeti'nde TGP tanısına yönelik ampirik antibiyotik tedavilerini ve tedavi başarısızlığı için risk faktörlerini araştıran bir çalışmada 18043 hastanın 4050'sinde (%22.4) tedavi başarısızlığı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden akciğer kanseri ve atipik patojenleri kapsamayan rejimlerin kullanımının tedavi başarısızlığı için risk faktörü olduğu

gösterilmiştir[20]. Başka bir çalışmada TGP ile hastaneye yatan 444 hasta değerlendirilmiş, tedavi başarısızlığı %11 oranında bulunmuştur. Tedavi başarısızlığı olan hastaların %71'inde akciğer hastalığı, diyabet, santral sinir sistemi hastalıkları, kardiyak hastalıklar gibi komorbiditelerin bulunduğu bildirilmiştir[21]. Bazı ilaç etkileşimleri, etkilenen ilacın emiliminin azalmasına, metabolizasyonunun veya atılımının artmasına, dolayısıyla etkinliğin azalmasına yol açabilmektedir[22]. Ancak, hiçbir kılavuzda tedavi yanıtsızlığı nedenleri arasında ilaç etkileşimlerine yer verilmemiştir.

İlaç Etkileşimleri

Obstrüktif akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, kronik karaciğer veya böbrek hastalıkları, diyabet, demans gibi komorbiditeler pnömoni hastalarında sıklıkla görülmektedir ve hastalar bu komorbiditelerin tedavisi için çok sayıda ilaç kullanmaktadır[23,24]. Aynı anda çok sayıda ilaç kullanımıyla özellikle klaritromisin gibi etkileşim potansiyeli yüksek olan antibiyotikler ile ilaç-ilaç etkileşimlerinin görülmesi kaçınılmaz olmaktadır. Bu etkileşimler sonucunda ilaçların farmakokinetik-farmakodinamik parametreleri değişmekte ve tedaviye uyumda, tedavi etkinliğinde azalma, advers ilaç reaksiyonları, toksisite gibi istenmeyen durumlar ve pnömoni tedavisinde başarısızlık, antimikrobiyal dirençte artış gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir[25].

Noor ve arkadaşları hastanede yatmakta olan pnömoni tanısı almış hastalarda (n= 431) ilaç etkileşimlerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada hastaların %73.1'inde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanmış, bu etkileşimlerin yaklaşık %4'ünün kontrendike, %43'ünün majör etkileşimler olduğu belirtilmiştir. Ek hastalıkların ve polifarmasinin varlığı ile potansiyel ilaç etkileşimi varlığı ilişkili bulunmuştur[26]. Bayles ve arkadaşlarının TGP veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalardan tedavisinde klaritromisin tercih edilen hastaların %68'inde klaritromisin ile potansiyel olarak etkileşebilecek en az bir ilaç (statinler, digoksin, varfarin gibi) saptanmıştır[27]. TGP tedavisi esnasında ortaya çıkma riski yüksek ve tedavi başarısı açısından önem taşıyan bir konu olmasına rağmen tanı ve tedavi kılavuzlarında ilaç etkileşimleri konusu yer almamaktadır.

TGP'de önerilen ilaçlardan makrolidler ve florokinolonlar etkileşim açısından yüksek risk taşıyan ilaçlardır. Bu ilaçlar insülinler, sülfonilüreler ve meglitinidler gibi antidiyabetik ilaçların etkinliğini artırarak hipoglisemi riskinde artışa yola açabilmektedir. Bu risk özellikle yaşlılar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla görülmektedir[28]. Parekh ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı retrospektif kohort çalışmasında, sülfonilüre kullanan diyabetik hastalarda klaritromisin, levofloksasin ve siprofloksasin kullanımı ile şiddetli hipoglisemik atak riskinin arttığı tespit edilmiştir[28]. Lilja ve arkadaşları klaritromisin ile birlikte kullanımda serum glibenklamid konsantrasyonunda %25 oranında artış olduğunu bildirmişlerdir[29]. Antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda bu antibiyotikler reçete edileceği zaman etkileşim riski göz önünde bulundurulmalı ve kan şekeri ölçümleri sıklaştırılmalıdır.

Florokinolonlar ve tetrasiklinler kalsiyum, demir, çinko, magnezyum ve alüminyum gibi +2 ve +3 değerli katyonları içeren antiasit, sükralfat, süt ve süt ürünleri gibi ilaçlar/ürünler ile çözünmeyen kompleksler oluşturabilmektedir. Bu etkileşim sonucunda florokinolonların ve tetrasiklinlerin absorbsiyonları önemli ölçüde azalmakta ve etkinliklerinde azalma meydana gelmektedir. Bu ilaçların/ürünlerin florokinolonlardan ve tetrasiklinlerden bir saat önce veya dört saat sonra alınmaları önerilmelidir[30,31]. Florokinolonlar, özellikle QT aralığını uzatan diğer ilaçları birlikte (amiodaron, tramadol, essitalopram gibi) kullanan, hipokalemi, hipomagnezemi ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyotoksisiteye neden olabilmektedir. QT aralığında uzama açısından karşılaştırıldığında florokinolonlardan en riskli olanın moksifloksasin, en düşük riskli olanın ise siprofloksasin olduğu bildirilmiştir[32]. Florokinolonlar özellikle diğer risk faktörleri olan hastalarda (>60 yaş, organ nakli yapılanlar) kortikosteroidlerle birlikte kullanımda tendinit ve tendon rüptürü riskini artırabilmektedir[33]. Klinisyenler bu olumsuz etkinin farkında olmalı ve kortikosteroid kullanımı olan yaşlı hastalarda florokinolon ilişkili tendinit riskindeki artış göz önünde bulundurulmalıdır.

Klaritromisin sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimini inhibe etmektedir. Bu nedenle bu enzim ile metabolize olan diğer ilaçlarla (atorvastatin,

haloperidol, siklosporin, kolşisin, takrolimus, midazolam, glukokortikoidler gibi) birlikte kullanıldığında bu ilaçların metabolizasyonunun azalması sonucu kan düzeyleri artabilmekte ve ilaç toksisiteleri ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir etkileşim durumunda siklosporin için terapötik ilaç düzeyi takibi yapılması ve gerekirse dozun azaltılması önerilmektedir[34]. Atorvastatin ile etkileşim durumunda miyopati ve rabdomiyoliz riski artmaktadır; klaritromisinle birlikte kullanımda atorvastatin dozunun 20 mg'ı geçmemesi veya atorvastatin yerine CYP3A4 ile metabolize olmayan rosuvastatin gibi bir statinin tercih edilmesi önerilmektedir[35]. Alprazolam, triazolam ve midazolam gibi sedatif-hipnotik ilaçların metabolizasyonunun azalması sonucu uyku eğiliminde belirgin bir artış görülebilmektedir[31]. Belirtilen örneklere benzer enzim düzeyindeki etkileşimlerin önlenmesi için CYP3A4 substratı olan ilacın veya dozunun değiştirilmesi veya klaritromisinin, yine pnömoni tedavisi için önerilen ve enzim düzeyinde etkileşim riski olmayan doksisiklin ile değiştirilmesi önerilmektedir[36].

Makrolidler, florokinolonlar, penisilinler ve sefalosporinler oral antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanıldığında antiagregan etkide artış ve kanama süresinde uzamaya neden olabilmektedirler[37]. Vakaların çoğu penisilin G kullanımında ortaya çıkan etkilerdir ancak amoksisilin, sefoperazon ve seftriaksonla da bu etki görülmüştür. Bu nedenle varfarin ve diğer oral antikoagülanlarla birlikte kullanımda, özellikle yaşlılar veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, kanama riskinin ve uygun parametrelerin (INR, aPTT gibi) daha sık değerlendirilmesi önerilmektedir[38-40].

Penisilinler, metotreksatın böbreklerden atılımını azaltarak serum metotreksat konsantrasyonlarını artırabilmektedir. Bu etkileşim sonucu ciddi yan etkilerin görülme oranı artmakta, hatta toksisiteye bağlı ölümler meydana gelebilmektedir. Bu nedenle birlikte kullanımda metotreksat dozu azaltılmalı ve/veya hasta daha sıkı takip edilmelidir[39].

Sefoperazon ve metronidazol kullanımı sırasında alkol alımı disülfiram benzeri reaksiyonlara (yüz ve boyunda kızarma, zonklayıcı tipte baş ağrısı, solunum zorluğu, bulantı, kusma, terleme, göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne, hiperventilasyon, taşikardi, hipotansiyon, senkop, halsizlik, baş dönmesi gibi) neden olabilmektedir. Metronidazol orta düzeyde CYP3A4 enzimi inhibitörüdür; varfarin, siklosporin, lityum gibi ilaçların kan konsantrasyonlarını artırabilmektedir[39].

Aminoglikozitler nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisite yan etkilerinden dolayı aynı toksisitelere yol açan diğer ilaçlarla (vankomisin, kolistin, asiklovir gibi) birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır[39].

Karbapenemler, özellikle imipenem-silastatin, konvülsiyon eşiğini düşürmektedir. Valproik asit kullanan hastalarda karbapenemler valproik asit serum düzeyini önemli derecede azaltarak nöbet riskini artırabilmektedirler. Bu nedenle nöbet riski olan hastalara karbapenem reçete ederken dikkatli olunmalıdır[41].

Hastaların kullandığı ilaçlar arasındaki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için internet tabanlı çeşitli uygulamalar mevcuttur. Bu uygulamalar iki ilaç çifti arasındaki etkileşimin mekanizması, ortaya çıkma riski ve yönetimi hakkında bilgiler içermektedir. Ancak bu bilgiler kullanılan programlar arasında değişebilmektedir, ayrıca bu potansiyel etkileşimlerin ne oranda kliniğe yansıyacağını da her hasta için bireysel olarak değerlendirmek gerekmektedir. Kılavuzlarda sık rastlanan ve klinik olarak anlamlı olma riski yüksek olan etkileşimlere yer verilmesi ve bu etkileşimlerin yönetiminden bahsedilmesi önem taşımaktadır[42].

İlaç Kullanımına Bağlı İstenmeyen Etkiler

İlaçlara ait yan etkiler sebebiyle dikkat edilmesi gereken bazı durumların kılavuzlarda yer alması kılavuzları referans alarak tedaviyi düzenleyen sağlık çalışanları için yarar sağlayacaktır. İstenmeyen etkilerin büyük kısmından bir önceki bölümde ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilerek bahsedilmiştir. Bunlar dışında kalan bazı istenmeyen etkilere örnek verilecek olursa; doksisiklin kullanımını kısıtlayan en önemli istenmeyen etkilerden biri özofagus iritasyonudur, bu riski azaltmak için bol suyla alınması ve oral kullanım sonrası en az yarım saat boyunca dik pozisyonda durulması gerekmektedir[43].

Klaritromisin oral kullanımda ağızda metalik tat bırakmaktadır ve bu etki hastaların tedaviye uyumunda azalma ile ilşkilien önemli faktörlerden biridir[44]. Makrolidler QT aralığında uzamaya neden olabilmektedir. Bu yan etkinin görülme sıklığını

artıran risk faktörleri; QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanım, ileri yaş, yüksek doz, hızlı uygulama ve kardiyak hastalık öyküsüdür[45]. Mortensen ve arkadaşları 118 hastada azitromisin kullanımı ile ilişkili kardiyovasküler olay riskini değerlendirmiş; kardiyak aritmi veya kalp yetmezliği sıklığında değişim olmadığı, ancak miyokard infarktüsü riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur[46]. Yan etkilerin yönetilmesi için makrolid dozunun doğru ayarlanması, EKG izleminin yapılması ve QT aralığında uzama etkisine sahip diğer ilaçların kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Klaritromisin yerine daha az kardiyak toksisiteye neden olan azitromisinin tercih edilmesi de önerilmektedir[45].

Vankomisin hızlı infüzyonla verildiğinde yüz, boyun ve üst gövdede kaşıntı, döküntü olarak ortaya çıkan 'red man' olarak adlandırılan sendroma neden olabilmektedir. Bu durumun önlenmesi için vankomisinin infüzyon süresi en az bir saat olması; bir gramdan daha yüksek dozlar uygulandığında ise bu sürenin daha da uzatılması önerilmektedir[47].

İlaç Alerjisi

Beta laktamlara alerjisi olan hastalarda veya ilacın tolere edilememesi gibi durumlarda alternatif olarak makrolidler veya florokinolonlar tercih edilebilmektedir. NICE kılavuzunda antibiyotik alerjisi konusuna atıf yapılmış ve ayrıntılı bilgi için yine NICE tarafından hazırlanmış ilaç alerjisi kılavuzuna yönlendirme yapılmıştır[12]. Bu kılavuzda alerjinin tanımı, kişilerde gerçekten penisilin alerjisi olup olmadığının belirlenmesinin önemi, bu durumu değerlendirmek için ne yapılması gerektiği ve penisilin alerjisi semptomlarına yer verilmiştir[48]. Diğer tanı ve tedavi kılavuzlarda ise ilaç alerjisi konusundan bahsedilmemiştir. Hastalar yaygın olarak penisilin alerjisine sahip olduklarını söylemelerine rağmen, çoğu hastaya alerjinin doğruluğunu belirlemek için herhangi bir değerlendirme yapılmamaktadır ve penisilin alerjisi etiketi tedavi kararını etkilemektedir[49]. Penisilin alerjisi olan hastalarda *Clostridium difficile*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli enterokok (VRE) gelişme riskini artıran geniş spektrumlu, yan etkisi, toksisitesi ve maliyeti daha fazla olan antibiyotikler zorunlu olarak tercih edilebilmektedir[49,50]. Penisilin alerji öyküsü olan kişilerin %90'ından fazlasında gerçek bir penisilin alerjisi olmadığı ve bu nedenle penisilin alerjisi öyküsünün değerlendirilmesinin antibiyotik tedavi kalitesinin artırılması için önemli bir parametre olduğu belirtilmektedir[51].

Penisilin alerjisi semptomları kaşıntı, ciltte kızarıklık ve kabarcıklar, döküntü gibi hafif semptomlardan anjioödem, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hipotansiyon gibi anafilaksi semptomlarına kadar değişiklik göstermektedir[51]. Ancak hastalar yorgunluk, bulantı, kusma, ilaç ateşi gibi yan etkileri penisilin alerjisi olarak belirttiklerinde bu bilgi tıbbi kayıtlara yanlış bir alerji bilgisi olarak kaydedilebilmektedir[52]. Alerji testi yapılarak gerçek olmayan alerjilerin dışlanması ile antimikrobiyal direnç, istenmeyen olaylar ve toksisitelerin görülme oranı ve tedavi maliyeti azalabilmektedir[49]. Sacco ve arkadaşları penisilin alerji testini takiben klinik sonuçları bir meta analizle değerlendirmiştir; yoğun bakım ünitesinde antibiyotik tercihinde %78 oranında değişiklik, penisilin ve sefalosporin kullanımında artış, vankomisin ve florokinolon kullanımında ve tedavi maliyetinde azalma olduğu saptanmıştır[53]. Sonuç olarak penisilin alerjisi olduğunu bildiren hastaların kapsamlı bir öykü ile değerlendirilmesi ve bu konunun rutin olarak ele alınması için kılavuzların içeriğine dahil edilmesi önem taşımaktadır.

Oral Tedavi

TGP de dahil olmak üzere tedavi için hastaneye yatırılan hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye parenteral antibiyotiklerle başlanmakta ve tedavi bu şekilde tamamlanmaktadır[8]. Parenteral uygulama kateter ilişkili infeksiyon riskini ve tedavi maliyetini artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Ayrıca oral antibiyotik tedavisinin en az parenteral tedavi kadar etkili ve güvenli olduğu, oral tedavi ile tedavi maliyeti ve hastanede kalış süresinin ise anlamlı bir şekilde kısaldığı gösterilmiştir[54-57]. Bu nedenle hastanın durumu klinik olarak stabilse parenteral tedaviden oral tedaviye geçişin değerlendirilmesi kılavuzlarda özellikle vurgulanmalıdır. ESCMID kılavuzunda TGP tanısı koyulan ayaktan tedavi edilecek hastalarda oral tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte şiddetli pnömonisi olan hastalarda üç günlük parenteral tedaviden sonra septik olmayan ve oral emilim bozukluğu olmayan hastalarda oral tedaviye geçi-

şin güvenli olduğu belirtilmektedir[11]. BTS kılavuzu oral alabilecek ve hastalık şiddeti orta veya hafif olan hastalarda tedavinin oral antibiyotik tedavisi şeklinde uygulanmasını önermektedir(4). BTS ve TTD kılavuzlarında net bir iyileşme kanıtı gösteren, 24 saat ateşsiz seyreden, takipne ve taşikardisi olmayan, hipotansiyon, hipoksemi, lökositoz olmayan ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinde en az %50 düşme gözlenen ve *Legionella*, Stafilokok veya gram-negatif enterik basil infeksiyonuna dair mikrobiyolojik kanıtı olmayan hastalarda parenteral tedaviden oral tedaviye geçilebileceği belirtilmektedir. BTS kılavuzunda oral tedaviye geçiş olanağının günlük olarak eczacı tarafından değerlendirilmesinin önemine vurgu yapılmıştır[4,13]. Ancak SEPAR kılavuzunda oral tedaviye geçiş konusuna hiç yer verilmemiştir[10]. NICE kılavuzunda ise başlangıçta parenteral tedavi verildiyse 48 saat sonra tedaviye yanıt ve mikrobiyolojik test sonuçları dikkate alınarak tedavinin gözden geçirilmesi ve mümkün olduğunda oral tedaviye geçilmesi önerilmektedir[12].

İdeal olarak, yüksek biyoyararlanıma sahip bir ilacın seçilmesi (doksisiklin, levofloksasin, moksifloksasin gibi) oral tedaviye geçişte kolaylık sağlamaktadır. Parenteral olarak kullanılan ilacın oral bir formülasyonu mevcut değilse benzer aktivite spektrumuna sahip bir oral tedavi seçilmelidir (Tablo 1). Ek olarak seçilecek oral tedavi hasta uyumu ve maliyet-etkinlik açısından da değerlendirilmelidir[8,58]. Sadece TTD kılavuzunda parenteral tedaviden oral tedaviye geçerken kullanılabilecek antibiyotiklerin bir listesine yer verilmiştir (Tablo 2)[13].

Farmakokinetik/Farmakodinamik Özellikler

TGP kılavuzlarında yer almayan konulardan biri de antibiyotiklerin farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) özellikleridir. Seçilen antibiyotiğin ve doz rejiminin patojeni öldürebilme yeteneğini değerlendirmek ve klinik sonucu tahmin edebilmek için antibiyotiklerin FK ve FD özelliklerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Bu değerlendirme için üç temel endeks kullanılmaktadır: Antimikrobiyal konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerinde olduğu süre (%T> MİK), maksimum kan konsantrasyonunun (C_{maks}) MİK'e oranı (C_{maks}/MİK) ve konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın (AUC) MİK'e oranı (AUC $_{0\text{-}24\ saat}$/MİK)[59]. %T> MİK, zamana bağlı antibiyotiklerin (β-laktamlar, glikopeptidler, makrolidler, klindamisin ve oksazolidinonlar gibi) etkinliği için önem taşımaktadır. Bu antibiyotiklerde kan konsantrasyonun MİK değerinin üzerinde geçirdiği zaman mikrobiyolojik etkinliği en iyi şekilde tanımlamaktadır. Bu nedenle %T> MİK'in önemli olduğu antibiyotiklerin daha kısa aralıklarla uygulanması, sürekli infüzyonların kullanılması tercih edilmektedir[60]. C_{maks}/MİK değeri konsantrasyon-bağımlı etkinlik için önem taşımaktadır (aminoglikozidler, florokinolonlar gibi). Bu ilaçların kandaki maksimum konsantrasyonları arttıkça etkinlikleri artmaktadır, bu nedenle daha küçük bölünmüş dozlar vermek yerine toplam günlük dozun 24 saatte bir tek doz olarak verilmesi önerilmektedir. AUC $_{24\ saat}$/MİK değeri ise, hem konsantrasyona hem de zamana bağlı olarak etki gösterebilen, birincil ölçütün total maruziyet olduğu antibiyotikler için (florokinolonlar, azitromisin, tigesiklin) kullanılmaktadır. Antibiyotik direncinde artış nedeniyle yüksek MİK değerlerinin ortaya çıkması, bu parametrelerin kullanılarak doz hesaplamalarının yapılmasını giderek daha önemli hale getirmektedir[60,61].

Obezitede görülen fizyolojik değişiklikler de, genellikle antibiyotiklerin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemektedir. Temel değişimler dağılım hacmi ve klirens üzerinden olmaktadır. Bunun sonucunda normal kilolu hastalar için verilen ilaç dozları obez hastalarda yetersiz tedavi dozuna veya neftrotoksisite, hepatotoksisite gibi istenmeyen durumlara neden olmaktadır. Bütün beta-laktamlar hidrofilik yapıdadır ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar bu nedenle yağ dokusu içine dağılımları düşüktür. Obez bireylerde beta-laktam antibiyotikler ile yapılan kısıtlı çalışmalara dayanarak beta-laktamların dağılım hacmi ve klirensinin obez bireylerde arttığı, bu nedenle genel olarak normal dozların üst limitindeki dozlarda ve uzatılmış infüzyon şeklinde verilmeleri önerilmektedir. Florokinolonlar lipofilik yapıda ilaçlar olduğu için obez bireylerde dağılım hacminin artması beklenir. Yapılan çalışmalarda genel olarak florokinolonların (moksifloksasin hariç) obez bireylerde dağılım hacmi ve klirensinin artması sonucu normal dozlarının yeterli konsantrasyona ulaşamadığı bu nedenle daha yüksek dozlarda verilmesi gerektiği önerilmektedir. Aminoglikozidler hidrofilik yapıda oldukları için dağılım hacimleri düşük ve

Tablo 1. Toplum kaynaklı pnömoni hastalarında kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri

Antibiyotik ilaç	Uygulama yolu	Farmakokinetik özellikler	Önerilen doz	Obezitede doz ayarı	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı
Amoksisilin	oral	FK/FD indeks: %T>MİK İdrarla atılır. BY: %80	3x1 gr	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-50: q8-12h CrCl <10: q24h Hemodiyaliz: q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Amoksisilin-klavulanik asit	oral/iv	FK/FD indeks: %T>MİK Amoksisilin %50-70, klavulanik asit %25-40 idrarla atılır. BY: %80 amoksisilin %30-98 klavulanik asit	oral: 3x500/125 mg veya 2x 875/125 mg iv: 3x1000/200 mg	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-50: q12h CrCl<10: q24h Hemodiyaliz: q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Ampisilin-sulbaktam	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %75-85 idrarla atılır.	4x1.5-3 gr	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-50: q8-12h CrCl <10: q24h Hemodiyaliz: q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Piperasilin-tazobaktam	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %68 renal yolla, %7 safra ile atılır.	4x4.5 gr	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. iv 4x4.5 gr uzatılmış infüzyonla verilebilir.	CrCl 20-40: 3.375 gr q6h CrCl<20: 2.25 gr q6h Hemodiyaliz: 2.25 gr q8h (diyaliz günleri diyalizden sonra ek 750 mg)
Sefuroksim	iv	FK/FD indeks: %T>MİK	3x750 mg	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-50: q8-12h CrCl <10: q24h Hemodiyaliz: q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Sefuroksim aksetil	oral	FK/FD indeks: %T>MİK %66-100 idrar ile atılır. BY: %52	2x500 mg	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-30: q24h CrCl <10: q48h Hemodiyaliz: q48h (diyaliz günleri diyalizden sonra ek 500 mg)
Sefpodoksim	oral	FK/FD indeks: %T>MİK %80 renal yolla atılır. BY: %46	2x200 mg	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl <10: q24h Hemodiyaliz: q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Sefiksim	oral	FK/FD indeks: %T>MİK %50 renal, %10 feçes ile atılır. BY: %50	1x400 mg	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-50: 300 mg q24h CrCl <10: 200 mg q24h Hemodiyaliz: 200 mg q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)

Tablo 1. Toplum kaynaklı pnömoni hastalarında kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri (devamı)

Antibiyotik ilaç	Uygulama yolu	Farmakokinetik özellikler	Önerilen doz	Obezitede doz ayarı	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı	
Seftriakson	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %33-67 idrar ile atılır.	1x1-2 gr	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	Doz ayarlaması gerekmemektedir.	
Seftizoksim	iv	FK/FD indeks: %T>MİK İdrar ile atılır.	3x1-2 gr veya 2x1-2 gr	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-50: CrCl <10: Hemodiyaliz: (diyaliz günleri diyalizden sonra ek 1 gr)	q12-24h q24h q24h
Sefotaksim	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %90 idrar ile atılır.	Komplike olmayan pnömoni: 2x1-2 gr Orta-Ciddi pnömoni: 3x1-2 gr Maksimum doz: 12 gr/gün	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 10-50: CrCl <10: Hemodiyaliz: (diyaliz günleri diyalizden sonra ek 1 gr)	q12-24h q24h q24h
Sefoperazon-sulbaktam	iv	FK/FD indeks: %T>MİK Sefoperazon %25, Sulbaktam %84 idrarla atılır.	2x1-2* gr *sefoperazona göre ayarlama yapılmalı	Veri yok. Normal dozun üst sınırı kullanılabilir.	CrCl 15-30: CrCl <15: Hemodiyaliz:	1 gr q12h 500 mg q12h öneri yok
Sefepim	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %85 renal yolla atılır.	3x2 gr	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. 3x2 gr uzatılmış infüzyonla verilebilir.	CrCl 30-60: CrCl 10-29: CrCl <10: Hemodiyaliz: (diyaliz günleri diyalizden sonra)	2 gr q12h 2 gr q24h 1 gr q24h 2 gr q24h
Seftarolin	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %88 renal yolla atılır.	MRSA: 3x600 mg MRSA dışı: 2x600 mg	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. Standart doz kullanılabilir. MRSA için %50 fT>MİK hedefliyorsa q8h değeri düşünülebilir.	CrCl 30-50: CrCl 15-30: CrCl <15: Hemodiyaliz:	400 mg q8-q12h 300 mg q8-q12h 200 mg q8-q12h 200 mg q8-q12h
Seftazidim	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %80-90 renal yolla atılır.	Komplike pnömoni: 3x2 gr Komplike olmayan pnömoni: 3x0.5-1 gr	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. 3x2 gr uzatılmış infüzyonla verilebilir.	CrCl 10-50: CrCl <10: Hemodiyaliz: (diyaliz günleri diyalizden sonra ek 1 gr)	q12-24h q24-48h q24-48h

Tablo 1. Toplum kaynaklı pnömoni hastalarında kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri (devamı)

Antibiyotik ilaç	Uygulama yolu	Farmakokinetik özellikler	Önerilen doz	Obezitede doz ayarı	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı
Ertapenem	iv/im	FK/FD indeks: %T>MİK %80 renal, %10 feçes ile atılır.	1x1 gr	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. Standart doz yetersiz kalabilir. Yeterli veri yok. MİK değerlerine göre karar verilmelidir.	CrCl> 30-90: 1 gr q24h CrCl< 30: 0.5 gr q24h CrCl <10: 0.5 gr q24h Hemodiyaliz: 0.5 gr q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Meropenem	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %70 renal yolla, %2 feçes ile atılır.	3x1 gr	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. 3x2 gr veya 3x1 gr uzatılmış infüzyonla verilebilir.	CrCl 25-50: 1 gr q12h CrCl 10-25: 0.5 gr q12h CrCl <10: 0.5 gr q24h Hemodiyaliz: 0.5 gr q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
İmipenem-silastatin	iv	FK/FD indeks: %T>MİK %70 idrar ile atılır.	4x500 mg	Veri yok.	CrCl 30-60: q8h CrCl <30: q12h Hemodiyaliz (CrCl <15): q12h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Klaritromisin	oral/iv	FK/FD indeks: AUC/MİK %30-55 idrarla atılır. BY: %50	oral: 2x500 mg iv: 2x500 mg	Veri yok. Standart doz kullanılabilir.	CrCl 10-50: q12-24h CrCl <10: q24h Hemodiyaliz: q24h (diyaliz günleri diyalizden sonra)
Azitromisin	oral/iv	FK/FD indeks: AUC/MİK %50 feçes, %5-12 idrar ile atılır. BY: %37	1x500 mg yükleme 1x250 mg idame	Veri yok. Standart doz kullanılabilir.	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Doksisiklin	oral	FK/FD indeks: AUC/MİK %30 feçes, %23 idrar ile atılır. BY: %90	2x100 mg	Veri yok.	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Levofloksasin	oral/iv	FK/FD indeks: AUC/MİK %87 renal, <%4 feçes ile atılır. BY: %99	1x750 mg	Obez bireylerde Cl artar. 1x1 gr dozda verilebilir.	CrCl 20-49: q48h CrCl <20: önce tek doz 750 mg sonra 500 mg q48h Hemodiyaliz: önce tek doz 750 mg sonra 500 mg q48h
Moksifloksasin	oral/iv	FK/FD indeks: AUC/MİK %25 feçes, %20 renal yolla atılır. BY: %90	1x400 mg	Cl değişmez. Standart doz kullanılabilir.	Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Tablo 1. Toplum kaynaklı pnömoni hastalarında kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri (devamı)

Antibiyotik ilaç	Uygulama yolu	Farmakokinetik özellikler	Önerilen doz	Obezitede doz ayarı	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı	
Gemifloksasin	oral	FK/FD indeks: AUC/MİK %60 feçes, %40 renal yolla atılır. BY: %70	1x320 mg	Veri yok. Standart doz kullanılabilir.	CrCl 10-50: CrCl <10: Hemodiyaliz: (diyaliz günleri diyalizden sonra)	160 mg q24h 160 mg q24h 160 mg q24h
Siprofloksasin	oral/iv	FK/FD indeks: AUC/MİK %30-50 renal yolla, %15-43 feçes ile atılır. BY: %70	oral: 2x250-750 mg iv: 2x200-400 mg veya 3x200-400 mg	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. iv 1x4-5 mg/kg (TVA) >90 kg ise iv 3x400 mg veya oral 2x750 mg Morbid obez hastalarda iv 2x800 mg verilebilir.	CrCl 10-50: CrCl <10: Hemodiyaliz: (diyaliz günleri diyalizden sonra)	q12h-q24h q24h q24h
Gentamisin	iv	FK/FD indeks: AUC/MİK %70 renal yolla atılır.	1x5.1 mg/kg	Obez bireylerde Cmaks %21 artar, Vd ve Cl artar. Doz ayarında DVA kullanılmalıdır. Böbrek ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir.	CrCl 60-80: CrCl 40-60: CrCl 30-40: CrCl 20-30: CrCl: 10-20: CrCl: 0-10: (diyaliz günleri diyalizden sonra)	4 mg/kg q24h 3.5 mg/kg q24h 2.5 mg/kg q24h 4 mg/kg q48h 3 mg/kg q48h 2 mg/kg q72h
Amikasin	iv	FK/FD indeks: AUC/MİK %94-98 renal yolla atılır.	1x15 mg/kg	Obez bireylerde Vd ve Cl artar. Doz ayarında DVA kullanılmalıdır. Böbrek ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir.	CrCl 60-80: CrCl 40-60: CrCl 30-40: CrCl 20-30: CrCl: 10-20: CrCl: 0-10: (diyaliz günleri diyalizden sonra)	12 mg/kg q24h 7.5 mg/kg q24h 4 mg/kg q24h 7.5 mg/kg q48h 4 mg/kg q48h 3 mg/kg q72h

FK/FD: Farmakokinetik/farmakodinamik, BY: Biyoyararlanım, CrCl: Kreatinin klirensi, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon, C_{max}/MİK: İlacın maksimum konsantrasyonunun MİK'e oranı, %T>MİK: İlaç konsantrasyonun MİK üzerinde olduğu süre oranı, AUC/MİK: Konsantrasyon-zaman grafiğinde eğri altında kalan alanın MİK'e oranı, iv: İntravenöz, Vd: Dağılım hacmi, Cl: Klirens, TVA: Total vücut ağırlığı, DVA: Düzeltilmiş vücut ağırlığı, İVA: İdeal vücut ağırlığı, MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, qxh: x saatte bir verilmelidir.

Tablo 2. Parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş

Parenteral tedaviden oral tedaviye aynı antibiyotik ile geçmek için uygun ilaçlar	Parenteral tedaviden oral tedaviye farklı antibiyotik ile geçmek için uygun ilaçlar	
	İntravenöz Tedavi	Geçiş Yapılabilecek Oral Tedavi Önerisi
Sefuroksim/Sefuroksim aksetil	Sefotaksim	Sefuroksim aksetil
Amoksisilin klavulanik asit		Sefiksim
Klaritromisin	Seftriakson	
Siprofloksasin	Seftazidim	Siprofloksasin
Levofloksasin	Ampisilin sulbaktam	Amoksisilin klavulanik asit
Moksifloksasin		
Metronidazol		

plazma konsantrasyonları yüksektir. Obez bireylerde aminoglikozidlerin toplam vücut ağırlığına göre dozlanarak verildiği çalışmalarda istenenden daha yüksek kan konsantrasyonları elde edilmiş bu da aminoglikozidlerin nefrotoksisite ve ototoksisite yan etkileri açısından bir sorun oluşturmuştur. Bu nedenle obez bireylerde düzeltilmiş vücut ağırlığına (DVA) göre ilaçların dozlanmasının en uygun yaklaşım olacağı önerilmektedir[62,63]. Makrolidler ile az sayıda çalışma yapılmıştır ve obez bireylerde daha yüksek dozların gerekip gerekmeyeceği belirsizdir. Bu nedenle obez bireylerde standart dozlar önerilmektedir (Tablo 1)[64].

Böbrek ve Karaciğer Fonksiyonlarına Göre Dozlama

Böbrek veya karaciğer fonksiyonları azalmış bireylerde normal ilaç dozları ilacın vücutta birikmesine ve toksisiteye neden olabilmektedir. Karbapenemler ve florokinolonlar yüksek dozlarda nöbetlere; aminoglikozidler ve vankomisin ise nefrotoksisiteye, ototoksisiteye neden olabilmektedirler[65-67]. Bu nedenle böbreklerden değişmeden veya aktif metabolit halinde atılan ilaçların dozlarının böbrek fonksiyonları dikkate alınarak, karaciğerde metabolize edilen ve feçesle atılan ilaçların dozlarının ise karaciğer fonksiyonlarına göre ayarlanması önem taşımaktadır[61]. Long ve arkadaşlarının çalışmasında kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %19 ile %67'sinde ilaç dozlarının böbrek fonksiyonlarına göre önerilen şekilde ayarlanmadığı belirlenmiştir[68]. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada da ilaç dozlarının %25'inin hatalı olduğu tespit edilmiştir[69]. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaçların hızlı bir şekilde yeterli kan konsantrasyonuna ulaşmasını sağlamak ve subterapötik dozları önlemek amacıyla ilk dozun veya ilk gün dozlarının normal böbrek fonksiyonu dozları olması önerilmektedir[70]. İlaçların temel atılım yolları ve güncel bilgileri ışığında böbrek fonksiyonlarına göre dozları Tablo 1'de özetlenmiştir[62-64,71,72]. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğunun böbrek fonksiyonları kadar net bir klinik ölçüsü yoktur ve bu nedenle karaciğerde metabolize edilen veya atılan antibiyotiklerin dozlarının ayarlanması için kullanılacak spesifik bir rehber bulunmamaktadır[73]. Ancak, farmakokinetik parametrelerin değişimine bağlı olarak serum ilaç konsantrasyonlarının ve ilaç toksisite riskinin artabileceğini akılda tutmak gerekmektedir[74]. Sirozlu kişilerde seftriakson, proteine yüksek oranda bağlanmaktadır, kullanımını değerlendiren bir çalışmada hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ilaç yarılanma ömrü (t½) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak plazmada serbest ilaç miktarı, sağlıklı kontrollere göre sirotik ancak asiti olmayan hastalarda %84, sirotik asitli hastalarda ise %222 artmıştır. Sirotik asitli hastalarda dağılım hacmi ve toplam ilaç klirensi sırasıyla %35 ve %60 artmıştır. Özellikle renal yetmezliğin eşlik ettiği karaciğer yetmezliğinde seftriakson dozunun %50 azaltılması önerilmiştir[75]. Diğer sefalosporinler, penisilinler, florokinolonlar ve makrolidler ile yapılan farmakokinetik çalışmalarının sonuçlarına dayanarak karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerekli bulunmamıştır[76].

Tedaviye Erken Başlamanın Önemi

Tedavi yanıtını artırmak için ampirik antibiyotik uygulamasına mümkün olan en kısa zamanda başlanması önerilmektedir. Antibiyotik tedavisine erken başlanan hastalarda mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır[77,78]. Prospektif çalışmalarda, hastaneye başvurduktan sonraki ilk 4-8 saat içinde hastaya antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir[77,78]. SEPAR kılavuzunda antibiyotiğin ilk dozunun hasta servise yatırılmadan önce acil serviste uygulanması önerilmiştir[10]. BTS kılavuzunda erken antibiyotik uygulamasının yanlış tanılarda ve uygunsuz antibiyotik kullanımında artışa yol açacağına dair endişelerin olduğu belirtilmiştir. TGP tanısının hızla göğüs radyografisi ile doğrulanması ve hastane başvurusundan sonraki 4 saat içinde antibiyotik tedavisine başlanması önerilmiştir[4]. ESCMID kılavuzunda TGP tanısı konulduktan hemen sonra antibiyotik tedavisine başlanması önerilmiş ve septik hastalarda ilk 1 saatte tedaviye başlanmasının önemi vurgulanmıştır[11]. NICE kılavuzunda ESCMID kılavuzuna benzer şekilde sepsisi olan hastalarda 1 saat içinde, diğer hastalarda tanı sonrası 4 saat içinde antibiyotik başlanması önerilmektedir[12]. TTD kılavuzunda ise bu konuya yer verilmemiştir[13].

Antibiyotik Tedavisinin Daraltılması

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında direnç gelişim riski ve maliyetin daha yüksek olması gibi dezavantajlar bulunmaktadır. Beta-laktam ve makrolid kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, atipik patojen şüphesi ortadan kalktıysa ve klinik yanıt mevcutsa makrolid tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Klinik yanıt varlığında, etken olarak pnömokok gösterilmesi durumunda ampirik tedavi penisilin tedavisi ile değiştirilebilmektedir[79]. BTS kılavuzunda etken tanımlandığında tedavi spektrumunun daraltılması ile tedavi maliyetinin, antibiyotik direnç riskinin ve *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal gibi advers ilaç reaksiyonlarının sınırlandırılması önerilmiştir[4]. NICE kılavuzunda da bu konu değerlendirilmiş uygun durumlarda daha dar spektrumlu bir antibiyotik ile değişim önerilmiştir[12]. Ancak diğer kılavuzlarda (ESCMID, SEPAR, TTD) bu konu ele alınmamıştır. Carugati ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında TGP ile hastaneye yatırılan hastalarda antibiyotik tedavisinin daraltılmasının klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Toplam 261 hastanın 165 (%63.2)'inde tedavi daraltılmış ve bu grup 30 günlük mortalite ve klinik başarısızlık riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır[80]. Uda ve arkadaşlarının çalışmasında 55 pnömokokal pnömoni hastasının 28 (%51)'inde tedavi spektrumu daraltıldığında hasta başına ortalama toplam antibiyotik maliyetinin anlamlı olarak daha az olduğu (hasta başına yaklaşık 150.7 $), ancak hastanede kalış süresi ve advers ilaç reaksiyonu insidansı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir[81].

Korunma, Aşılanma ve Sigara Bırakma

Hastalıktan korunmak TGP yönetiminde en önemli konulardan biridir. Primer ve sekonder koruma olarak influenza ve pnömokok aşıları komorbiditesi olan veya 60 yaş üstü kişilere önerilmektedir[82]. NICE kılavuzu dışındaki kılavuzlarda pnömokok infeksiyonu için yüksek risk altında olan bireylerin influenza ve pnömokok aşıları ile aşılanmaları önerilmiş ve bu aşıların içeriği, kimlere, ne zaman yapılması gerektiğine dair detaylara yer verilmiştir[4,10-13].

Sigara kullanımı da TGP için bağımsız bir risk faktörüdür ve yine NICE kılavuzu dışındaki diğer kılavuzlarda hastaların sigara bırakmalarının teşvik edilmesine yönelik öneriler yer almaktadır[4,10-13].

Tedaviye Uyum Sorunu

Hastanın tedavi uyumu tedavi yanıtsızlığının nedenlerinden biridir. Hastalar ilaçlarını her zaman tam olarak reçete edildiği gibi almamaktadır ve bu durum gözden kaçırılabilmektedir[83]. İspanya'da yapılan bir çalışmada solunum yolu infeksiyonu nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık yarısında tedaviye uyum sorunu olduğu ve hastaya sorularak elde edilen uyum bilgisinin tarafsız bir ölçümle belirlenen uyumdan önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır[84]. Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan başka bir çalışmada da antimikrobiyal ilaçlara olan uyumun %13 olduğu belirtilmiştir[85]. NICE kılavuzunda tedavi başarısızlığı durumunda hastanın tedaviye uyumsuz olma durumunun değerlendirilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir. Buna göre hasta ilaçlarını almıyorsa bunun altında yatan nedenin tespit edilmesi (ilaçla ilgili yanlış inanışlar, ilacın yan etkileri, maliyet, hafıza problemleri gibi) ve tedaviye uyumu artırmak için yapılacak müdahale-

nin buna göre değerlendirilmesi, hastaların bireysel durumları ve ihtiyaçlarının ele alınması gerektiği belirtilmiştir. Bu müdahalenin başında hasta ile olan iletişimin öneminden ve ilaçlar reçete edilmeden hastanın durumu, ilacını nasıl kullanacağı, ilaç tedavisinin olası yan etkileri, ilacını düzenli almadığı zaman ortaya çıkabilecek problemler ile ilgili bilgi verilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir[12]. Diğer kılavuzlarda bu konuda öneri yapılmamıştır, ancak tedavinin başarısı açısından bu durum ele alınmalı ve tedaviye uyumun önemi, etkisi ve uyumu arttırmaya yönelik konulardan bahsedilmelidir.

SONUÇ

TGP tanı ve tedavisi amacıyla klinik uygulamalar arasındaki farklılıkları azaltmak için çok sayıda kanıta dayalı kılavuzlar oluşturulmuştur. Bu kılavuzlardan BTS, NICE, ESCMID, SEPAR ve TTD kılavuzları karşılaştırıldığında temelde ortak içerik ve önerilere sahip olsalar da özellikle tedavi süresi, tedaviye yanıtsızlık, ilaç alerjisi, parenteralden oral tedaviye geçiş, tedaviye erken başlama, antibiyotik tedavisinin daraltılması, hastalıktan korunma, aşılanma, sigara bırakma ve tedaviye uyum sorunu gibi konularda birtakım farklılıklar da bulunmaktadır.

Etken saptandıktan sonra, doğrudan antibiyogram sonucuna göre antibiyotik seçiminin yanlış olabileceği ve hastanın altta yatan hastalıkları, kullanılan antibiyotiğin FK/FD özellikleri, ilaç etkileşimlerine göre hedefe yönelik tedavinin belirlenmesi gerektiği göz önünce bulundurulmalıdır.

Yakın zamanda güncellenmiş olan NICE kılavuzu dışındaki diğer kılavuzların da kullanımdan çekilen ve kullanıma yeni giren ilaçlar da göz önünde tutularak en kısa zamanda güncellenmesi gerekmektedir. Ayrıca, bu güncellenme sürecinde kılavuzlarda daha önce değinilmeyen klinik açıdan önem taşıyan ilaç etkileşimleri, böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması, obezitede doz ayarlaması, ciddi/yaygın yan etkiler, ilaçların farmakokinetik-farmakodinamik özellikleri gibi konulara da yer verilmesi ve klinisyenlerin bu hususlara dikkatinin çekilmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. *Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults Hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, epidemiology, and mortality. Clin Infect Dis 2017;65(11):1806-12.*
2. *Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundback B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. Eur Respir J 2013;42(3):559-63.*
3. *Centers for Disease C, Prevention. Pneumonia and influenza death rates-United States, 1979-1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44(28):535-7.*
4. *Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009;64 Suppl 3:iii1-55.*
5. *Soylar OK, Kilinc O, Ellidokuz H. Comparison of patients with community-acquired pneumonia who did and did not receive treatment in accordance with the 2009 pneumonia guideline of Turkish Thoracic Society. Turk Thorac J 2015;16(2):64-7.*
6. *Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018. Erişim Tarihi: 23.04.2020. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626.*
7. *Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. Postgrad Med 20150;127(6):607-15.*
8. *File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003;362(9400):1991-2001.*
9. *Tang CM, Macfarlane JT. Early management of younger adults dying of community acquired pneumonia. Respir Med. 1993;87(4):289-94.*
10. *Menendez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodriguez de Castro F, et al. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. Arch Bronconeumol 2010;46(10):543-58.*
11. *Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect 2011;17 Suppl 6:E1-59.*
12. *National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing NICE guideline. Erişim Tarihi: 23.04.2020. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng138.*
13. *Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, et al. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu: Update 2009. 10(9). s1-18.*
14. *Soyletir G, Altinkanat G, Gur D, Altun B, Tunger A, Aydemir S, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Turkey. J Antimicrob Chemother 2016;71 Suppl 1(Suppl 1):i71-i83.*
15. *Lim WS, Smith DL, Wise MP, Welham SA, British Thoracic S. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. Thorax 2015;70(7):698-700.*
16. *Dartois N, Cooper CA, Castaing N, Gandjini H, Sarkozy D. Tigecycline versus levofloxacin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: an analysis of risk factors. Open Respir Med J 2013;7:13-20.*

17. *Moran GJ, Rothman RE, Volturo GA. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. Am J Emerg Med 2013;31(3):602-12.*
18. *File TM, Goldberg L, Das A, Sweeney C, Saviski J, Gelone SP, et al. Efficacy and safety of ıntravenous-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. Clin Infect Dis 2019;69(11):1856-67.*
19. *Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004;59(11):960-5.*
20. *Nie XM, Li YS, Yang ZW, Wang H, Jin SY, Jiao Y, et al. Initial empiric antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in Chinese hospitals. Clin Microbiol Infect 2018;24(6):e1- e6.*
21. *Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(1):154-60.*
22. *Palleria C, Di Paolo A, Giofre C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. J Res Med Sci 2013;18(7):601-10.*
23. *Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Thorax.2013;68(11):1057-65.*
24. *Gamble JM, Hall JJ, Marrie TJ, Sadowski CA, Majumdar SR, Eurich DT. Medication transitions and polypharmacy in older adults following acute care. Ther Clin Risk Manag 2014;10:189-96.*
25. *Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23(5):489-97.*
26. *Noor S, Ismail M, Ali Z. Potential drug-drug interactions among pneumonia patients: do these matter in clinical perspectives? BMC Pharmacol Toxicol 2019;20(1):45.*
27. *Bayles T, Tong E, Choo S, Cheng AC. Clarithromycin for community-acquired pneumonia: beware drug interactions. Intern Med J 2012;42(10):1165-6.*
28. *Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. JAMA Intern Med 2014;174(10):1605-12.*
29. *Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H, Neuvonen PJ. Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide. Br J Clin Pharmacol 2007;63(6):732-40.*
30. *Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. Pharmacotherapy. 2001;21(10 Pt 2):253S-72S.*
31. *Del Rosso JQ. Oral antibiotic drug interactions of clinical significance to dermatologists. Dermatol Clin 2009;27(1):91-4.*
32. *Jackson MA, Schutze GE, Committee On Infectious D. The use of systemic and topical fluoroquinolones. Pediatrics 2016;138(5).*
33. *Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. Clin Infect Dis 2003;36(11):1404-10.*
34. *Sketris IS, Wright MR, West ML. Possible role of the intestinal P-450 enzyme system in a cyclosporine-clarithromycin interaction. Pharmacotherapy 1996;16(2):301-5.*
35. *"Product Information. Lipitor (atorvastatin)." Parke-Davis MP, NJ.*
36. *Lee YR, Houngue C, Hall RG. Treatment of community-acquired pneumonia. Expert Rev Anti Infect Ther 2015;13(9):1109-21.*
37. *Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. Am J Med 2012;125(2):183-9.*
38. *Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. Ann Pharmacother 2003;37(3):367-70.*
39. *drugs.com. Available from: https://www.drugs.com/*
40. *Bohm NM, Crosby B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin. Ann Pharmacother 2012;46(7-8):e19.*
41. *Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. Pharmacotherapy 2011;31(4):408-23.*
42. *Kara E, Tecen-Yücel K, Özdemir N, İnkaya AÇ, Bayraktar-Ekincioğlu A, Demirkan K, et al. Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. STED 2019;28(6):404-9.*
43. *Apostolov R, Tan N, Vasudevan A. A difficult pill to swallow: drug-induced oesophagitis. Lancet 2019;394(10210):1764.*
44. *Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. Cochrane Database Syst Rev 2019;1(1):Cd011825.*
45. *Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. Pharmazie 2010;65(9):631-40.*
46. *Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. JAMA 2014;311(21):2199-208.*
47. *Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. Crit Care 2003;7(2):119-20.*

48. National Institute for Health and Care Excellence. Drug allergy: diagnosis and management. Erişim Tarihi: 23.04.2020 Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/resources/drug-allergy-diagnosis-and-management-pdf-35109811022821.
49. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019;321(2):188-99.
50. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant Staphylococcus aureus and Clostridium difficile in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. BMJ 2018;361:k2400.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation and diagnosis of penicillin allergy for healthcare professionals. Erişim Tarihi: 23.04.2020 Available from: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/Penicillin-Allergy.html#ref.
52. Vyles D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy Testing in Children With Low-Risk Penicillin Allergy Symptoms. Pediatrics 2017;140(2):e20170471
53. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72(9):1288-96.
54. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company V, Penarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. Am J Med 2001;111(5):367-74.
55. Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. BMJ 1995;310(6991):1360-2.
56. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. Chest 1996;110(4):965-71.
57. Ramirez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia. Arch Intern Med 2001;161(6):848-50.
58. Vogel F. Intravenous/oral sequential therapy in patients hospitalised with community-acquired pneumonia: which patients, when and what agents? Drugs 2002;62(2):309-17.
59. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26(1):1-10;quiz 1-2.
60. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. Clin Ther 2016;38(9):1930-47.
61. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 2009;23(4):791-815,vii.
62. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults. Pharmacotherapy 2017;37(11):1415-31.
63. Bahap M, Bakır-Ekinci P, Bayraktar Ekincioğlu A, Demirkan K. obez hastalarda antimikrobiyal ilaç dozları. STED 2020;29(2):381-442.
64. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. Curr Opin Infect Dis 2014;27(2):165-73.
65. Sutter R, Ruegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. Neurology 2015;85(15):1332-41.
66. Mathews A, Bailie GR. Clinical pharmacokinetics, toxicity and cost effectiveness analysis of aminoglycosides and aminoglycoside dosing services. J Clin Pharm Ther 1987;12(5):273-91.
67. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of vancomycin. Clin Pharmacol Ther 2017;102(3):459-69.
68. Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. Ann Pharmacother 2004;38(5):853-8.
69. Yap C, Dunham D, Thompson J, Baker D. Medication dosing errors for patients with renal insufficiency in ambulatory care. Jt Comm J Qual Patient Saf 2005;31(9):514-21.
70. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate antibiotic therapy. Emerg Med Clin North Am 2017;35(1):25-42.
71. Medscape. Drugs&Diseases. Erişim Tarihi: 20 Temmuz 2019. Available from: https://www.medscape.com/pharmacists.
72. In: Gilbert DN.Moellering RC, Eliopoulos G, Chambers HF, Saag MS (eds). The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2013;43.
73. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. Drug Saf 1997;17(1):47-73.
74. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(12):1147-61.
75. Stoeckel K, Tuerk H, Trueb V, McNamara PJ. Single-dose ceftriaxone kinetics in liver insufficiency. Clin Pharmacol Ther 1984;36(4):500-9.
76. Halilovic J, Heintz BH. Antibiotic dosing in cirrhosis. Am J Health Syst Pharm 2014;71(19):1621-34.
77. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004;164(6):637-44.
78. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997;278(23):2080-4.
79. Cremers AJ, Sprong T, Schouten JA, Walraven G, Hermans PW, Meis JF, et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2014;69(8):2258-64.

80. *Carugati M, Franzetti F, Wiemken T, Kelley RR, Peyrani P, Blasi F, et al. De-escalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 2015;21(10):e11-8.*

81. *Uda A, Tokimatsu I, Koike C, Osawa K, Shigemura K, Kimura T, et al. Antibiotic de-escalation therapy in patients with community-acquired nonbacteremic pneumococcal pneumonia. Int J Clin Pharm 2019;41(6):1611-7.*

82. *Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Coauthors C. Vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;373(1):93.*

83. *Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc 2011;86(4):304-14.*

84. *Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M, et al. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. Int J Infect Dis 2013;17(3):e168-e72.*

85. *Tong S, Pan J, Lu S, Tang J. Patient compliance with antimicrobial drugs: A Chinese survey. Am J Infect Cont 2018;46(4):e25-e9.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ecz. Melda BAHAP

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: melda_610@hotmail.com