

ANTİBİYOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ: GENEL BAKIŞ

Lütfiye EROĞLU

Antibiyotikler, özellikle son yarım yüzyılda milyonlarca yaşamı kurtardıkları halde ironik biçimde "yaşama karşı" sözcüğü ile isimlendirilirler. Alman farmakolog Domagk'ın 1934 yılında yapısında sülfanilamid taşıyan boyanın streptokokal infeksiyonlarda etkinliğini göstermesinden, İskoç bakteriyolog A.Fleming'in 1928'de penisilini bulması ama 1940'da H.W. Florey tarafından saflaştırılmasından sonra ardarda tedaviye verilen antibiyotiklerle bir yandan infeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük başarılar elde edilirken diğer yandan bu drogların daha iyi kullanımlarına ilişkin bilgi birikimi oluşmaya başlamıştır.

Farmakokinetik verilen dozun sağladığı serum drog düzeyinin zaman içinde değişimini, **farmakodinamik** ise serum düzeyi ile etki ilişkisini verir. Başarılı bir tedavi için verilen antibiyotik dozunun etki-zaman ilişkisini bilmek gerekmektedir. Bunu sağlayan antibiyotik dozunun etki-zaman ilişkisini bilmek gerekmektedir. Bunu sağlayan antibiyotik dozunun etki-zaman ilişkisini bilmek gerekmektedir. Burada genel farmakokinetik ve farmakodinamik kavramlar üzerinde durulacaktır.

Antibiyotikleri diğer droglardan ayıran en önemli özellik, etkisinin verildiği organizmaya (konak) değil, o konağa istenmediği halde konuk olan mikroorganizmalara yönelik olmasıdır. Bu nedenle etkileri daha karmaşıktır. Konak, antibiyotik ve patojenin oluşturduğu bu üçgende her biri birbirlerinden etkilenir. Antibiyotikten beklenen, verildiği organizmada konuk olan mikroorganizmanın bulunduğu yere ulaşip, burada o mikroorganizma ile başa çıkacak miktarda ve sürede bulunmasıdır. Antibiyotik drogu patojene sunan ise konaktır (10). Bu uzun yolculukta antibiyotik drogu pek çok engel beklemektedir.

Antibiyotik etkinin aşamaları

Farmasötik evre:

Drogun emilime hazır duruma gelme aşamasıdır. Antibiyotik dozunun emilime hazır duruma gelmesi için bulunduğu farmasötik biçimden (ilaç) serbestlenmesi gerekmektedir. Tablet, kapsül, draje gibi ağız yolu ile kullanılan katı farmasötik biçimlerde drogun emilime hazır duruma geçebilmesi iki aşamalıdır. İlk aşama farmasötik biçimin ufak parçacıklara ayrılması (disintegrasyon), ikinci aşama bu parçacıkların içinde bulunan drog (etkin madde) moleküllerinin gastrik sıvılarda çözünmesidir (dissolution).

Tam bu noktada **farmasötik yararlılık**'dan söz edebiliriz. Bu kavram drogun emilime hazır miktarını tanımlamaktadır. Tanımdan da anlaşılacağı gibi, farmasötik yararlılık ilacın hazırlanma tekniğinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Doğru antibiyotik seçimi kadar önemli olan doğru formülasyon seçimidir (6).

Farmakokinetik evre:

Beden (konak) özelliklerinin antibiyotik dozunun emilime hazır duruma gelmesini etkilediği evredir. Drogun emilim, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılım aşamalarını kapsar. Kan/serumdaki antibiyotik yoğunluğu (konsantrasyon) ile zaman arasındaki ilişkiyi belirler. Uygulanan drog ile

alınan yanıt arasında niceliksel (kantitatif) bir ilişki vardır. Farmakolojik yanıt verilen doz ile ilişkilidir. **Doz**; amaçlanan belli bir farmakolojik etkiyi elde etmek için birim zamanda kullanılan drog birimi/miktarı olarak tanımlanır. Ancak oluşan farmakolojik etki ile verilen doz ya da serum drog düzeyi ile her zaman birebir ilişki kurulamayabilir (6).

Antibiyotik yerel etki amacıyla uygulanmamış ya da doğrudan damar içine injekte edilmemişse etki yerine ulaşması için uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmeli, diğer deyişle emilmelidir. Aminoglikozidler oral yoldan emilmediklerinden parenteral uygulanırlar (8). Beklenen etkinin elde edilebilmesi için antibiyotiğin serumda belli bir değere (MİK/MBK) erişmesi gerekir. Bu değere ulaşma için geçen süreye drogun etki başlama süresi, drogun serumda yükselebileceği en yüksek yoğunluğa **duruk** (peak) değer, bir sonraki dozdan hemen önceki yoğunluğa ise **çukur** (vadi) değer denilmektedir. **Eğrinin altında kalan alan** (EAA=AUC) ise emilen drog miktarını verir (6,9).

Drogun emiliminin başlaması ile birlikte bir yandan da eliminasyon süreci başlar, daha sonra giderek eliminasyon hızlanır ve drogun kandaki yoğunluğu düşer. Drogun plazmadaki yoğunluğunun yarıya inmesi için geçen süreye **plazma yarılanma ömrü** ($t_{1/2}$) ya da **eliminasyon yarılanma ömrü** denir.

Biyoyararlılık; emilimin söz konusu olduğu bir yoldan uygulanan drogun genel dolaşıma geçme hızı ve geçen miktarıdır. Biyoyararlılığı kullanılan drogun fiziksel-kimyasal özellikleri kadar uygulanan bireyin fizyolojik-patolojik koşulları da belirler. Aynı etkin maddeyi belirli bir farmasötik biçim içinde taşıyan ilaçlar hem kimyasal hem de farmasötik olarak eşdeğerdirler. Eğer bu ilaçların kanda sağladıkları antibiyotik düzeyleri ve kana geçiş süreleri de belirli oranda uyumlu ise ($100 \pm 20/25$) bu ilaçlar biyoeşdeğerdir (6).

Emilim ile dolaşıma geçen drog moleküllerinin etki yerlerine ulaşmaları için bir ya da daha çok membranı aşmaları gerekir. Antibiyotikler özelliklerine göre plazma, hücrelerarası sıvı ve hücre içi sıvıda dağılırlar. Bazıları her biri için değişen oranlarda plazma proteinlerine bağlanırlar. Drog molekülleri plazma proteinlerine genelde geri dönüşümlü (reversible) olarak bağlanırlar ve plazmada bağlı drog ile serbest fraksiyon arasında bir denge vardır.

Farmakolojik olarak etkin olan serbest bölümdür. Ancak serbest drog molekülleri dolaşımdan uzaklaştıkça denge gereği bağlı bölümden drog serbestlenir. Aynı proteine bağlanan antibiyotikler ve endojen maddeler arasında yarışma vardır. Plazma proteinlerine bağlanmış drog depo görevi görür (6,9). Aminoglikozidler albumine % 10'dan daha düşük oranda bağlanırlarken (8), seftriakson, sefoperazon, oksasilin yüksek oranda bağlanırlar (9). Seftriakson glomerüler filtratla atıldığından atılımı yavaşlar ve MİK üzerinde uzun süre kalır (9,12). Ancak serbest drog düzeyi ile MİK değeri birbirlerine yakınsa proteine bağlanma etkiyi olumsuz etkiler (12).

Antibiyotikler özelliklerine göre dolaşımdan çeşitli organ ve dokulara dağılırlar. Antibiyotik drogun konakdaki infeksiyon yerinde bulunan mikroorganizmaya ulaşması gerekir, başka deyişle drogla mikroorganizma buluşmalıdır (10). Bazı antibiyotikler lipofil oluşları, pH farkından ötürü iyonize biçimde hücre içinde birikebilmeleri ve/veya başka mekanizmalarla hücre içine girebilirler. Beta-laktamlar, glikopeptidler ve aminoglikozidler düşük doku yoğunluğu gösterirken, makrolidler, kinolonlar, kloramfenikol ve doksisisiklin yüksek doku yoğunluğuna ulaşırlar (4). Ancak total doku yoğunluğunun klinik önemi tartışmalıdır. En iyi parametrenin serum serbest drog yoğunluğu olduğu kabul edilir (4).

Kanlanması çok iyi olan santral sinir sistemine drogların hızla girmeleri beklenir. Ancak beyin ve omurilikteki kapiler ve epitel hücreleri yapıları gereği daha az geçirgendirler ve ayrıca enzimatik kan-beyin engeli de mevcuttur. Suda çözünen antibiyotiklerin santral sinir sistemine geçişleri zordur. Lipidde çözünenler ise pasif difüzyonla

rahatlıkla geçerler. Örneğin; metronidazol, trimetoprim, rifampin (1). Ancak meninkslerde hasar kan-beyin engelini bütünlüğünün bozulmasına neden olduğundan, normalde santral sinir sistemine geçemeyen antibiyotikler bu durumda bu engeli aşabilirler (10).

Antibiyotiklerin doku dağılımını belirleyen başlıca faktör drogun difüze olabileceği yüzeyel alan/volüm oranıdır (4). İnfeksiyon kapiler geçirgenliği, kan akımını, penetrasyonu değiştirerek dağılımı artırabildiği gibi fibrin ve abse oluşumu ile de güçleştirebilir (4). Abse, kavite, kemik matriksi, sinir gangliyonu içine yerleşmiş mikroorganizmalara antibiyotiklerin erişmesi hemen hemen imkansızdır (1,5,10).

Burada **sanal dağılım hacmi (Vd)**'nden söz etmek gerekir. Bu kavram belirli bir dozda verilen drogun serumda bulunduğu yoğunluğa eşit biçimde dağılabileceği sıvı hacmidir. Hesapla bulunan bu hacim $[Vd=doz/c \text{ (serum drog yoğunluğu)}]$ total vücut sıvı bölümüne eşdeğerde olmayabilir. Eğer drog dokulara fazla oranda bağlanıyorsa dağılım hacmi büyük, plazma proteinlerine fazla bağlanıyorsa küçük olacaktır (6,9).

Drogun emilimi ile birlikte etki sonlanması da birlikte başlar; drog hiçbir değişime uğramadan başlıcası böbrekler olmak üzere çeşitli atılım yollarından vücudu terk edebilir ya da tamamen veya kısmen enzimatik yıkıma uğrayıp metabolitlerine dönüşerek atılabilir. Drog metabolize edici enzimlerin büyük bölümü karaciğerde yer alır. Ancak akciğerler, böbrekler, kan ve barsak florası da bazı drogların metabolizmalarını yapabilir (2,6). Örneğin imipenem renal tubulus hücrelerinde bulunan peptidazlar ile inaktif duruma getirildiğinden bu enzimi inhibe eden "cilastin" ile birlikte kullanılır (1).

Drog ve/veya metabolitleri özelliklerine bağlı olarak başta idrar olmak üzere dışkı, solunum havası, ter, göz yaşı ve sütle atılırlar. Drogların/metabolitlerin idrarla atılımı glomerüler filtrasyon ve/veya tübül salgılanma işlevleri ile ilişkilidir. Moleküler ağırlığı albuminden düşük olan hemen bütün droglar glomerüler filtrata geçerler. Glomerüler filtrata geçme hızı plazma proteinlerine bağlanma oranı ile ters, glomerüler kan akımı ile doğru orantılıdır. Drogun plazma proteinine bağlanmış bölümü glomerüler filtrata geçemediği için plazma proteinlerine yüksek oranda bağlananların plazma yarılanma ömrü uzun olur. Glomerüler filtrata geçmiş drog molekülleri fiziksel-kimyasal özelliklerine göre tubulus hücrelerinden geri emilebilirler. Aminoglikozidlerin % 90'ı değişmeden glomerüler filtrata geçer, bunun % 5'i tübül reabsorpsiyona uğrar (8). Anyon ve katyon yapısındaki droglar farklı taşıyıcı proteinler aracılığı ile tubulus hücrelerinden aktif olarak atılırlar. Bu yolla atılan penisilin yüksek serum düzeyini sürdürebilmesi için gonorede kullanımında sekresyonunu engelleyen probenesid ile birlikte uygulanması olumlu etkiye bir örnektir (1).

Diğer bir önemli atılım yolu dışkıdır. Ağız yolu ile alınan emilmemiş drog molekülleri ve safra ile atılan drog/metabolitleri bu yolla atılırlar. Sonuçta birim zamanda belirli bir drogdan temizlenen plazma hacmi o drog için **sistemik klerens** olarak ifade edilir. Sistemik klerens pratik olarak hepatik ve renal klerensin toplamıdır (6,9).

Farmakodinamik evre:

Antibiyotiğin konak ve mikroorganizmayı etkilediği evredir. Doz ile etki-zaman ilişkisini belirler. Bir antibiyotiğin spesifik bir patojeni etkilemesi için bakterinin gerekli yerine bağlanmalı ve burada yeterli yoğunlukta ve sürede bulunmalıdır. Tanımdan da anlaşılacağı gibi drogun farmakodinamik etkisi serum düzeyi ile ilintilidir; bu nedenle farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler birlikte değerlendirilmektedir (9). Yüksek doz, yüksek doruk yoğunluk, büyük EAA ve MİK'in üzerinde uzun süre kalmayı, sonuçta başarılı bir tedaviyi sağlar (4).

Antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerinin in-vitro değerlendirilmesinde MİK hâlâ iyi bir parametredir (4). Ancak bakterisidal etki ve etki-zaman ilişkisi için fikir veremez. Ge-

çerli bir tedavi için bakterisidal aktivite hızını, bakterisidal etkinin yoğunluk (konsantrasyon)/zaman-bağımlı olup olmadığını, post-antibiyotik etki (PAE), post-antibiyotik sub-MİK etki varlığını bilmemiz gerekmektedir (4).

Şimdiki bilgilerimize göre 2 tip bakterisidal etki biçimi vardır;

a- Konsantrasyona-bağımlı: Aminoglikozidler ve kinolonlar bu biçimde hızlı bakterisidal etki ve Gram negatif ve pozitif bakterilere karşı post-antibiyotik etki gösterirler (4). Serumdaki konsantrasyonları arttıkça bakterisidal etki artar. Bu etki biçiminde önemli olan doruk yoğunluk/MİK oranının yüksekliğidir. Doruk yoğunluğun MİK değerinin 10 katı olması beklenir (7).

b- Zamana-bağımlı: Beta-laktamlar, vankomisin ve makrolidlerin bakterisidal etki biçimidir. Bu grubda ancak MİK'in 4-5 katı konsantrasyonda bağımlılık görülür, konsantrasyonda daha da artış bakterisidal etkide artışa neden olmaz (3,4).

Beta-laktamların bakterisidal etkileri ile EAA ve doruk yoğunluk arasında bir ilişki yoktur: Bakterisidal etkileri serumda MİK'in üstünde kalma süresi ile bağlantılıdır. Bu droglar yavaş bakterisidal etki gösterirler, Gram negatif bakterilere karşı PAE/PASME etkileri yoktur, doz intervallerinin % 50-60'ını MİK üstünde geçirmelidirler (4).

Zaman-bağımlılarda geçerli parametre $T > MİK$ 'dir. Eğer hiç PAE yoksa maksimum sidal etki için bu parametre doz intervallerinde % 90-100'e, PAE varsa % 50-60'a erişmelidir (12).

Schentag ve ark. (11) her iki mekanizma için geçerli bir belirleyici önermişlerdir: $AUCI-24 = AUC-24$ (24 saatlik EAA)/MİK.

$AUCI < 125$ olduğunda konsantrasyon bağımlı antibiyotiklerde tedavi başarısız olmaktadır. Kritik nokta ≥ 250 'dir. Zamana-bağımlılarda önemli olan > 125 , < 125 'dir. $AUCI$ 'nın 125'den büyük olması zamana-bağımlı bakterisidal etki gösterenlerde tedavide etkinliği artırmamaktadır. $AUCI-125$ MİK'in üstünde % 80 zaman geçirildiğini belirtmektedir. Bu ilişki doz intervallerinin t 1/2'inin 3-4 katından fazla olmadığı durumlar için geçerlidir. $AUCI$ kombinasyon ve monoterapi için iyi bir belirgeç olabilir (11).

Antibiyotiklerin konsantrasyona ve zamana bağımlı bakterisidal etkileri diğer yazarlar tarafından ilerdeki sayfalarda ayrıntılı bir biçimde anlatılacaktır. Bu yazıda konuya genel bir giriş yapılmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Baron EJ, Chang RS, Howard DH, Miller JN, Turner JA: *Medial Microbiology: A Short Course*, Wiley-Liss, New York (1994).
- 2- Bergan T: Pharmacokinetics of the fluoroquinolones, "VT Andriole (ed): *The Quinolones*, 6. baskı" kitabında s. 143, Academic Press, London (1998).
- 3- Bouvier d'Yvoire MJY, Maire PH: Dosage regimens of antibacterials: Implications of pharmacokinetic/pharmacodynamic model, *Clin Drug Invest* 11:229 (1996).
- 4- Cars O: Efficacy of beta-lactam antibiotics: Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Diagn Microbiol Infect Dis* 27:29 (1997).
- 5- Cunha BA, Ortega AM: Antibiotic failure, *Med Clin North Am* 79:663 (1995).
- 6- Eroğlu L: Farmakoloji; yenidoğan farmakolojisi, "T Dağoğlu (ed): *Neonatoloji*" kitabında s. 799, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (2000).

- 7- Lacy K, Nicolau DP, Nightingale H, Quintiliani R: The pharmacodynamics of aminoglycosides, *Clin Infect Dis* 27:23 (1998).
- 8- Mörike K, Schwab M, Klotz U: Use of aminoglycosides in elderly patients: Pharmacokinetic and clinical considerations, *Drugs & Aging* 10:259 (1997).
- 9- Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH: Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician, *Med Clin North Am* 79:477 (1995).
- 10- Richmond MH: *Beta-lactam Antibiotics: The Background to Their Use as Therapeutic Agents*, s. 107, Paddon&Brooks Limited, Kent (1981).
- 11- Schentag JJ, Strenkoski-Nix LC, Nix DE, Forrest A: Pharmacodynamic interactions of antibiotics alone and in combination, *Clin Infect Dis* 27:40 (1998).
- 12- Turnidge JD: The pharmacodynamics of beta-lactams, *Clin Infect Dis* 27:10 (1998).