

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ: LABORATUVARDAN KLİNİĞE (İN-VİTRO PARAMETRELERİN KLİNİĞE YANSIMALARI)

İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
TRABZON
iftihar@yahoo.com

ÖZET

Sağlık hizmetlerinde antimikrobiyallerin uygun kullanımı sorun olmaya devam etmektedir. Güvenilir ve tekrarlanabilir antimikrobiyal duyarlılık test yöntemleri klinisyene bilgi sağlamak ve bunun hastaya olumlu yansımaları bakımından gereklidir. Ancak bu test yöntemleri arasında farklılıklar olabilir ve bu durum doğru yorumlanmazsa, uygunsuz antibiyotik seçimine yol açabilir. Uygun antibiyotik seçiminde diğer pek çok özellikle birlikte antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi tedavi başarısı için son derece önemlidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, duyarlılık testi, farmakodinamik, farmakokinetik

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility Tests: To Clinic from Laboratory (The Clinical Reflections of In-vitro Parameters)

Appropriate use of antimicrobials in health care continues to be a challenge. Reliable and reproducible antimicrobial susceptibility testing methods are necessary to provide the clinician with valuable information that can be translated into positive clinical outcomes at the bedside. However, there are nuances with these testing methods that, if unrecognized, could lead to misinterpretation of results and inappropriate antibiotic selection. Considering pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antibiotics together with their various other properties in decision of rational antimicrobial selection is extremely important for success of therapy.

Keywords: antimicrobial agents, pharmacodynamics, pharmacokinetics, susceptibility test

Antimikrobiyalleri diğer ilaçlardan ayıran önemli özelliklerden biri, etkilerinin verildikleri konağa değil, patojen mikroorganizmalara yönelik olmasıdır. Konak, mikroorganizma ve ilaç arasındaki ilişki diğer ilaçlara göre daha karmaşık ve farklıdır. Antibiyotiklerin konakta ne oldukları yani farmakokinetik özellikleri ve ne yaptıkları yani farmakodinamik özellikleri tedavi başarısı için önemlidir.

Klinisyen, sadece antibiyotiklerin duyarlılık paternine bakarak tedaviyi yönlendirmektedir. Bu sadece parametrelerden biri olarak yer almaktadır. İzole edilen mikroorganizmanın enfeksiyon etkeni olup olmadığı, izolasyon sahası, o sahaya geçen antibiyotikler, atılım yolları, konağın durumu, in-vivo ve in-vitro duyarlılık farklılıkları, zamana bağlı veya konsantrasyona bağlı öldürme özellikleri, postantibiyotik etkile-

ri, sidal-sitatik özellikleri, seçilecek antibiyotik kararını etkileyecek faktörlerden bazılarıdır⁽¹⁾.

Farmakokinetik özellikler

Uygulanan antibiyotiğin serum ve doku ilaç düzeyinin zaman içindeki değişimini verir. Farmakokinetik özellikleri; emilim, dağılım ve atılım olarak sınıflayabiliriz.

Farmakodinamik özellikler

Farmakodinamik özellik antibiyotik ile mikroorganizmanın zaman dilimi içindeki etkileşimi olup antibiyotik konsantrasyonlarındaki değişikliklerin mikroorganizmanın çoğalma dinamiklerine ve ölümüne olan etkisini ifade eder. Konsantrasyona bağlı öldürme ve zamana bağlı öldürme olmak üzere iki tür farmakodinamik özellikten bahsetmek mümkündür.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi ise, zaman içindeki etkinliği göstermektedir.

Konsantrasyona bağlı öldürme özelliği olan antibiyotiklerde doz ne kadar yüksek ise bakterisidal aktivite de o kadar fazladır. Aminoglikozidler, florokinolonlar ve metronidazol bu özellikteki antibiyotiklere örnek verilebilir.

Zamana bağlı öldürme özelliği olan antibiyotiklerde ise antibiyotik konsantrasyonu MİK değerinin üzerinde olsa dahi öldürmeyi arttırmaz. Penisilinlerde olduğu gibi bazı ilaçlarda MİK değerinin üzerindeki seyir mikrobiyal öldürmeyi azaltabilir. Bu etkiye Eagle fenomeni denilir.

Zamana bağlı öldürme özelliği olan antibiyotiklerde, antibiyotik konsantrasyonu MİK değerinin altına düştüğü anda mikroorganizmalar yeniden çoğalmaya başlayacağından antibiyotik konsantrasyonunun sürekli olarak MİK değerlerinin üzerinde olması gerekir. Beta-laktamlar, glikopeptidler, klindamisin, oksazolidinonlar ve bazı makrolidler zamana bağlı öldürme özelliği olan antibiyotiklere örnek olarak verilebilir.

Subinhibitör ilaç konsantrasyonlarının yol açtığı kalıcı etkiler ise postantibiyotik etki (PAE) ve postantibiyotik lökosit etki artışı (PALE) ile ifade edilmektedir. PAE, in-vitro olarak antibiyotik ortamdan çekildikten sonra bakteri çoğalma kinetiğinin normale dönme zamanı gözlenerek bulunmaktadır. PAE, ilaç grupları ve Gram pozitif veya Gram negatif bakterilere karşı değişmektedir. Tüm antimikrobiyaller duyarlı

Gram pozitiflere (örneğin; stafilokok, streptokok) karşı bir miktar (bir-iki saat) PAE göstermektedir. Gram negatiflerde ise protein sentez ve nükleik asit inhibitörleri uzamış PAE'ye yol açmaktadır. Bunlar arasında aminoglikozidler, florokinolonlar, makrolidler, kloramfenikol ve rifampin sayılabilir. Beta-laktamlar Gram negatiflere karşı belirgin PAE göstermezler. Bunun bir istisnası, karbapenemlerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya gösterdikleri uzamış PAE'dir⁽⁵⁾.

Zamana bağlı öldürme özelliği olan ve minimal PAE'si olan ilaçlar için en yararlı etkinlik parametresi $T > MİK$ 'tir. Konsantrasyona bağlı öldürme özelliği olan ve uzun PAE olan ilaçlar içinse eğri altında kalan alan [aurea under curve (AUC)]/MİK ve tepe/MİK değerleri yararlı bulunmuştur. Bu iki parametre arasında önemli derecede korelasyon bulunmaktadır. Tepe düzeyleri artan bir antibiyotikte doğal olarak AUC değerleri de artmaktadır. Antibiyotiklerin yarı ömürleri uzadıkça tepe/MİK parametresinin önemi azalmakta, AUC/MİK daha önemli hale gelmektedir. Zamana bağlı öldüren ve ancak uzun PAE'si olan ilaçlar içinse AUC/MİK değeri, etkinliği kestirmek için kullanılabilir⁽⁵⁾ (Tablo 1).

Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının klinik yorumlanması

Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin yanı sıra antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçları tedaviyi etkileyecek bir diğer parametredir.

Duyarlılık test sonuçları mutlaka identifi-

Tablo 1. Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler (5 no.lu kaynaktan alınmıştır).

Etki paterni	Antimikrobiyal grup	Farmakokinetik/ Farmakodinamik	Klinik etkinlik
Zaman bağımlı, minimal veya orta derecede kalıcı etki (PAE)	Beta-laktam, makrolid, oksazolidinon	MİK üzerindeki zaman en önemli parametre	• $T > MİK$ % 40-50 penisilin, sefalosporin, makrolid, oksazolidinon • $T > MİK$ % 10-25 karbapenem ve tribaktam
Zaman bağımlı, uzun kalıcı etki (PAE)	Glikopeptid, etrasiklin, azitromisin, streptogramin, flukonazol	AUC/MİK en önemli parametre	• Azitromisin; AUC/MİK >25 olduğunda en iyi etki
Konsantrasyon bağımlı, uzamış kalıcı etki (PAE)	Aminoglikozid, kinolon, daptomisin, ketolid, amfoterisin B	AUC/MİK, tepe/MİK en önemli parametreler	• Kinolon, ketolid AUC/MİK >25 olduğunda en iyi etki

MİK= Minimal inhibitör konsantrasyonu, T= Zaman, $T > MİK$ =MİK değerinin üzerindeki zaman, AUC= Eğri altındaki alan (24 saatte), PAE= Postantibiyotik etki.

kasyon sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Bazı bakteri türleri genetik özellikleri açısından bir antibiyotiğin hedefi olan yapıyı hiç içermediği ya da antibiyotiğin hedefe ulaşmasını engelleyecek bir yapıyı veya antibiyotiği inaktive edecek enzimleri taşıdığı için o antibiyotiğe dirençlidir. Buna doğal direnç adı verilmektedir. Örneğin Gram negatif bakteriler hücre duvarındaki dış membran yapıları nedeniyle vankomisin gibi glikopeptidlere doğal olarak dirençlidir. Benzer şekilde, stafilokokların hücre duvar sentezinde görevli enzimleri (PBP) aztreonamı bağlamadığı için, stafilokoklar bu antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir. Aminoglikozidlerin hücre içine alınması oksijene bağımlı aktif transport sistemi aracılığıyla olduğu için bu antibiyotikler anaerob bakterilere karşı etkisizdir^(2,3).

Günümüzde çok sayıda antibiyotik duyarlılık yöntemi mevcuttur. Kantitatif sonuç veren yöntemler farmakodinamik yorumlama bakımından daha güvenilirdir. Bakteriler arasında giderek artan direnç sorunu, aynı etkenin farklı vücut sahalarında oluşturdukları enfeksiyonlara göre farklı yorumlanabilmektedir. Bunun en çarpıcı örneklerinden birisi pnömokoklardaki beta-laktam direncidir⁽⁴⁾ (Tablo 2).

Tablo 2. Beta-laktam antibiyotikler için pnömokokta duyarlılık tanımları.

Antibiyotik	Duyarlı	Orta	Dirençli
Penisilin (oral)	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
Penisilin (parenteral)			
SSS* enfeksiyonu dışı	≤ 2	4	≥ 8
SSS enfeksiyonu	≤ 0.06		≥ 0.12
Amoksisilin			
SSS enfeksiyonu dışı	≤ 2	4	≥ 8
Seftriakson veya sefotaksim			
SSS enfeksiyonu dışı	≤ 1	2	≥ 4
SSS enfeksiyonu	≤ 0.5	1	≥ 2

*SSS: santral sinir sistemi.

Sürekli yeni antibiyotikler geliştirilmesine rağmen, genel olarak, bir antibiyotik ailesindeki üyelerden birine karşı duyarlılık veya direnç bulunması, diğerleri ile ilgili yorum yapılabilmesini sağlamaktadır. Örneğin, başta streptokoklar olmak üzere Gram pozitif koklarda eritromisin direnci, klaritromisin, azitromisin gibi yeni makrolidlere karşı da direnç bulunduğunu göstermektedir. Benzer şekilde antibiyotiğin hedefini değiştiren bir direnç mekanizması yapı olarak farklı, ancak aynı hedefe etkili tüm antibiyotiklere direnç gelişimine neden olmaktadır⁽³⁾.

Sonuç olarak, antibiyotik duyarlılık testlerinin klinik yorumlaması, hasta, etken, enfeksiyon sahası, klinik özellikler, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler dikkate alınarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Çevik MA: Uygun antibiyotik seçiminde farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin önemi, ANKEM Derg 2007;21(Ek 2):266-73.
2. Gülay Z: Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu, Toraks Derg 2002;3(1):75-88.
3. Kuper KM, Boles DM, Mohr JF, Wagner A: Antimicrobial susceptibility testing: a primer for clinicians, Pharmacotherapy 2009;29(11):1326-43.
4. Murray PR, Tenover FC, Tenover FC: The clinician and the microbiology laboratory, "Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., 2009" kitabında, internet erişimi 8 Mart 2010.
5. Mülazımoğlu L: Antimikrobiyal tedavinin önemli bileşenleri: Farmakokinetik-farmakodinamik, EKMUD Bilimsel Platformu Kitabı s.13-5 (2006).

Eş Zamanlı Oturum 4 sunularından

PEDİATRİDE SORUNLU İNFEKSİYONLAR

Yöneten: **Işık YALÇIN**

- Çocuklarda periyodik ateş sendromları
Emin ÜNÜVAR
- Yenidoğan sepsisi: Tanı ve tedavi yaklaşımları
Emin Sami ARISOY