

## AMİNOGLİKOZİD ANTİBİYOTİKLERDE ADAPTİF DİRENÇ

Serhat ÜNAL

*Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics.*

Aminoglikozidler özellikle aerobik Gram-negatif çomakların neden olduğu nozokomial infeksiyonların tedavisinde tercih edilen antibiyotiklerdir. Antimikrobiyal ajan olarak çok aktif olmaları, konsantrasyona bağımlı bakterisidal etki göstermeleri, bakteri inokulumundan fazla etkilenmemeleri, tedavi sırasında direnç gelişiminin az olması ve ucuz olmaları gibi birçok olumlu özelliklerinin bulunmasına karşın tüm aminoglikozidlerin ortak toksik etkilerinin olması (nefrotoksisite, ototoksisite, nörotoksisite) kullanımlarını sınırlar. Nörotoksisiteye oranla daha sık görülmeleri nedeniyle klinik kullanımda özellikle nefrotoksisite ve ototoksisite önem taşır.

Aminoglikozidlerin antibakteriyel aktivitesi doza bağımlıdır (beta-laktamların aksine). Aminoglikozid dozu arttıkça öldürme daha fazla ve daha hızlı olur. Son yıllarda günlük total aminoglikozid dozunun bir seferde verilmesi (tek doz uygulaması) konusunda yapılan çalışmalar yoğunluk kazanmış ve bu tür bir uygulamanın hem toksik etkiler hem de antimikrobiyal etkinlik açısından daha avantajlı olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir.

Aminoglikozidlerin antibakteriyel etkisi hücre içiyle dış ortam arasında bir konsantrasyon gradiyentinin oluşmasına bağlıdır (hücre içinde daha fazla ilaç). Bu transfer, bakteri membranında yer alan aktif bir transport sistemi aracılığıyla regüle edilir. Streptomisin dışında diğer aminoglikozidlerin yeterli hücre içi konsantrasyonlarına karşı ribozomal direnç gösterilmemiştir. Aminoglikozidlerin bakteri içine transportu (aktif) 3 aşamada gerçekleşir: İlk aşama olan iyonik bağlanma fazında ilaç üzerindeki katyonik gruplar bakteri membranındaki negatif yüklü lipopolisakarid rezidüleri ile etkileşime girer. Bu aşama enerji gerektirmez. Hücre membranındaki  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  gibi divalent katyonlar yerinden oynar ve membran permeabilitesi değişir. Kimyasal kompleksin oluşumundan sonra enerji gerektiren faz I (energy dependent phase I = EDP I) gelir ve kompleks membranda ilerler. İlacın membrandan hücre içine internalizasyonu elektrostatik kuvvetler aracılığıyla gerçekleşir. Elektron transferi yoluyla aminoglikozid hücre içine çekilir ve ribozomlara bağlanır. Bu aşama EDP II olarak isimlendirilir. EDP II ilerledikçe ilaç hücre içinde konsantre olur, bakteriyel protein sentezi ve bakteri membranının bütünlüğü bozulur. Bakteri için gerekli mineraller dış ortama geçer. Eğer bakteri hücrelerine bağlanan ve sitoplazmada konsantre edilen aminoglikozid miktarı yeterince yüksekse bakteride "irreversible" letal kimyasal bir defekt meydana gelir.

Bakterilerin aminoglikozidlerle ilk karşılaşmasını takiben 2 aşamalı bir bakterisidal etki ortaya çıkar (first exposure effect). İlk aşamada bakterisidal etki hızlı ve konsantrasyona bağımlıdır. İkinci aşamada ise yavaş, sabit hızlı ve ilaç konsantrasyonundan bağımsız bir bakterisidal etki gözlenir. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar serum düzeyleri MIC değerinin altına indikten sonra da aminoglikozidlerin duyarlı bakteriler üzerindeki inhibitör etkilerinin devam ettiğini

(post-antibiotic effect=antibiyotik sonrası etki), bu süre içinde ve bunu takiben bir süre daha bakterilerin yeni bir aminoglikozid dozuna duyarlılığının azaldığını (adaptif direnç) göstermiştir. Bu noktalardan yola çıkarak aminoglikozidlerin tek doz kullanımı gündeme gelmiş, tek doz kullanımın en az multipl doz uygulaması kadar etkili olduğu hem in-vitro hem in-vivo çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Yapılan in-vitro ve in-vivo deneylerde *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer aerobik Gram-negatif çomaklarda aminoglikozid grubu antibiyotiklerle ilk karşılaşmayı takiben adaptif direnç geliştiği gözlenmiştir. İlaçla ilk karşılaşmayı takiben ölmeyen bakterilerde 1-2 saat içinde adaptif direnç gelişir ve ilaçsız ortamda 6-7 saat süreyle devam eder. FDP II fazında bakterilerin dış membranındaki bağlanma bölgelerinde değişiklik olması (anormal lipopolisakkaridlerin ortaya çıkması, transport proteinlerinin tüketilmesi, elektrik potansiyelin koptuğu) sonucu aminoglikozidlerin bakteri içine girişinin geçici olarak downregüle olmasının adaptif dirençten sorumlu mekanizma olduğu sanılmaktadır.

Aminoglikozidlere sürekli maruz kalma durumunda adaptif direnç devam eder ve zaman içinde artar. Bu süre içinde bakterilerin MIC değerlerinin 128 katına ulaşan aminoglikozid konsantrasyonlarına dirençli olduğu gösterilmiştir ve tüm aminoglikozidlere çapraz direnç gelişimi söz konusudur.

Adaptif direnç (reversible) stabil bir direnç türü değildir ve dirençli suşların seleksiyonu ile ilişkisi yoktur. Hem subinhibitör ilaç konsantrasyonlarında hem de inhibitör konsantrasyonun çok üzerindeki değerlerde aynı tipte direnç gelişiminin gözlenmesi bunun göstergelerinden biridir. Bakterinin ilaca refrakter hale gelmesi için bir adaptasyon dönemi geçirmesi gerekmektedir. Refrakter dönem boyunca bakterilerin üreme hızı ve koloni morfolojileri kontrol kültürlerindeki gibi farklı değildir. Direnç gelişimi öncesindeki adaptasyon dönemi ortamdaki antibiyotik uzaklaştırıldıktan sonra da gerçekleşebilir. Ayrıca downregülasyon dönemi sonunda bakteriler yeniden aminoglikozidlerin bakterisidal etkilerine duyarlı hale gelir. Bunların hepsi adaptif dirençli dirençli suşların seleksiyonu ile ilişkili olmadığını destekler niteliktedir.

Adaptif direnç olarak tanımlanan downregülasyon olayı aslında gerçek anlamda bir direnç değildir. Herhangi bir aminoglikozidle ilk karşılaşmayı takiben adaptif direnç gelişen mikroorganizmaların o antibiyotik için MIC değerlerinde değişiklik olmaz. Bu nedenle "bakterisidal etkiye adaptif direnç" tanımını kullanmak daha uygun olabilir. Ayrıca adaptif direnç aminoglikozidlerin bakteriler üzerindeki normal etki mekanizmasının bir sonucudur ve bakterilerin antibiyotik bulunduğu ortama adaptasyonu ile ilgili değildir. "Persistence", bakterilerin antibiyotiklerle karşılaşması sonucunda bazı fonksiyonel değişiklikler geçirmelerine bağlı olarak gelişen "reversible" dirençli tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve adaptif dirençin "persistence" mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir.

Bakterilerin aminoglikozidlerle karşılaşmasını takiben gelişen adaptif direnç antibiyotik sonrası etkiden farklı bir kavramdır. Antibiyotik sonrası etki, aminoglikozidlerin duyarlı bakteriler üzerindeki inhibitör etkilerinin serum düzeyleri MIC değerinin altına indikten sonra da bir süre devam etmesidir. İlk karşılaşma sırasında bakteriye iyonik olarak bağlanmış olan aminoglikozidin latent ve rezidüel etkilerinin bundan sorumlu mekanizma olduğu sanılmaktadır. Adaptif direnç, antibiyotik sonrası etkiye oranla daha uzun sürelidir. Bu süre içinde ilk karşılaşma sırasında ölmeyen ve aminoglikozidlerin bakterisidal etkisine refrakter hale gelen bakteriler üremeye devam eder.

Adaptif direnç dönemi içinde verilen aminoglikozid dozlarının toksisiteye katkıda bulunma dışında önemli bir fonksiyonu yoktur. Ayrıca adaptif direnç aminoglikozidlerin tek başına, multipl dozlarda verildiği durumlarda görülen tedavi başarısızlığından sorumlu olabilir. Stabil olmayan bir direnç türü olduğu için adaptif direnç normal laboratuvar koşullarında kolaylıkla saptanamaz. Adaptif direnç gelişen suşlar antibiyotiksiz ortamda çoğaltıldığında duyarlı fenotip gösterir ve MIC değerleri de farklı bulunmaz. Aminoglikozidlerin genellikle diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılması nedeniyle adaptif direnç fenomeninin anlaşılması oldukça uzun bir zaman almıştır. Özellikle nötropenik ateş olgularında aminoglikozid grubu antibiyotikler tek başına kullanıldığında duyarlı bakterilerin neden olduğu "breakthrough" bakteremilerden ve tedavi başarısızlığından sorumlu mekanizmanın adaptif direnç olduğu düşünülmektedir.

Aminoglikozid grubu ilaçların nefrotoksik potansiyelleri renal kortekste biriken ilaç miktarı ve her ilacın intrinsik nefrotoksik kapasitesi (fosfolipidozun indüklenmesi ve proksimal tübül hücrelerinin ölümü) ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar tek doz kullanımda renal kortekste biriken aminoglikozid miktarının multipl doz kullanımdakinden daha az olduğunu göstermiştir.

Hayvan deneylerinde tek doz aminoglikozid kullanımının daha az nefrotoksik ve ototoksik olduğu saptanmıştır. Bu konudaki klinik çalışma sayısı henüz az ise de günlük total aminoglikozid dozunun bir seferde verilmesinin temelini teşkil eder. 1989-1992 arasında yayınlanan çeşitli derlemelerde tek doz aminoglikozid kullanımının en az multipl doz kullanım kadar etkili olduğu (nötropenik ateş ve infektif endokardit dahil), oto ve nefrotoksik etkilerin ise tek doz kullanımda aynı ya da daha az olduğu bildirilmiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Bates RD, Nahata MC: Once-daily administration of aminoglycosides, *Ann Pharmacother* 28: 757 (1994).
- 2- Daikos GL, Jackson GG, Lolans VT, Livermore DM: Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation, *J Infect Dis* 162: 414 (1990).
- 3- Gilbert DN: Once-daily aminoglycoside therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 399 (1991).
- 4- Jackson GG, Daikos GL, Lolans VT: First-exposure effect of netilmicin on bacterial susceptibility as a basis for modifying the dosage regimen of aminoglycoside antibiotics, *J Drug Rev 1 (Suppl 3)*: 49 (1988).
- 5- Mattie H, Craig WA, Pechere JC: Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides, *J Antimicrob Chemother* 24: 281 (1989).
- 6- Nordström L, Lerner SA: Single daily dose therapy with aminoglycosides, *J Hosp Infect* 18 (Suppl A): 117 (1991).