

ANTİBİYOTİK SEÇİMİNDE ANTİBİYOTİKLE İLGİLİ FAKTÖRLER

Bülent SÜMERKAN

Antimikrobik kemoterapi yirminci yüzyılda infeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve onlardan korunmada çok fazla önem kazanmıştır. Penisilin keşfi ile birlikte ve onu izleyerek yüzlerce antimikrobik molekül geliştirilmiştir ve geliştirilmektedir. Bunlar arasında onlarcası günümüzde klinik kullanımda yer almaktadır. Çok sayıda ve çeşitte ilacın varlığı hekimlere antimikrobik tedavide iyi bir esneklik sağlamakla birlikte yeni geliştirilen ve sentez edilen ilaçların kullanıma girmesi bu ilaçların özelliklerinin iyi bilinmesini zorunlu hale getirmektedir. Bu durum benzer şekilde klinik mikrobiyologlara da yansır. Laboratuvarda izole edilen patojenlere karşı test edilecek antimikrobiklerin seçimine karar vermek, var olan fazla sayıda antibiyotik molekülü nedeniyle klinik mikrobiyologları da zorlamaktadır.

Bir kişiye antimikrobik bir ilacın verilmesi ile amaçlanan, infeksiyona neden olan mikroorganizmanın inhibe olması veya öldürülmesidir. Belli bir infeksiyonun tedavisi için uygun antibiyotiğin (antibiyotiklerin) seçiminde birçok faktör önem taşır. Bunlardan biri de seçilecek olan antibiyotiğe, onun farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ait faktörlerdir (7).

Hekim bir infeksiyon hastalığını tedavi etmek için bir antibiyotik (antibiyotikler) seçtiğinde tedaviden en olumlu sonucu almak için bu ilacı hastaya hangi yolla vereceğine karar vermelidir. Birçok durumda oral ya da parenteral yollardan birini seçme durumundadır. Genelde oral yolla tedavi orta şiddette infeksiyonlarda, ayaktan tedavi görece ve oral tedaviye uyum sağlayabilecek hastalar için tercih edilir. Vankomisin, aminoglikozidler, amfoterisin B gibi antimikrobik ilaçlar oral yolla verildiğinde gastrointestinal sistemden emilimleri yetersiz olduğundan sistemik infeksiyonların tedavisinde oral yolla kullanılmazlar. Oral yol tercih edildiğinde hekim hastanın, bu ilaçları düzenli ve önerilen şekilde alacağından emin olmalıdır. Hastanın almakta olduğu diğer ilaçlar da önemlidir. Antiasitler ve demir preparatları tetrasiklinlerin emilimini bozar. Aynı şekilde antiasit ve histamin antagonistleri kinolonların emilimini engeller.

Penisiline dirençli pnömokokların neden olduğu menenjitlerde vankomisin ile tedaviye karar verildiğinde birlikte deksametazon verilmesi ile vankomisin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişinde azalma olabileceği ve BOS'un sterilizasyonunun gecikeceği hayvan modellerinde gösterilmiştir (7,10).

Parenteral yol gastrointestinal sistemden iyi emilemeyen ilaçlar için kullanılır. Ayrıca ağır seyirli infeksiyonu olan hastalarda yüksek doz antimikrobik serum konsantrasyonları arzu edildiğinde tercih edilir. Aminoglikozidler intramüsküler (İM) yoldan verilebilir ve bu yolla verildiğinde iyi tolere edilebilir antibiyotiklerdir. Bir çok infeksiyonda bu ilaçlar İM yolla verildiğinde yeterli serum konsantrasyonları elde edilebilir. Hayatı tehdit eden infeksiyonlarda özellikle şok varlığında damar içi (İV) yol kullanılır. İV uygulama hastaya fazla zarar vermeden yüksek doz ilaç vermede kullanılır. Menenjit, endokardit, osteomyelit gibi infeksiyonların tedavisinde yüksek serum konsantrasyon eldeleri istendiğinden bu yol

tercih edilir. İV uygulama sürekli infüzyon ya da aralıklı "bolus" infüzyon uygulaması şeklinde yapılabilir. Her iki şeklin birbirine üstünlüğü tartışmalıdır. Birinci şekil uygulama kolaylığı bakımından ve ikinci durumdaki yüksek doz verilen ilaçların damar irritasyonuna ve flebite yol açmaları nedeniyle avantajlı olabilir (7).

Aminoglikozid, polimiksin, basitrasin gibi kan-beyin bariyerini geçemeyen ilaçlarla meninks infeksiyonları tedavi edilmek istendiğinde intratekal ve intraventriküler yoldan yararlanılabilir. Antimikrobik ilaçların konsantrasyonlarının vücut sıvılarında dengelenmesi önemli bir konudur. Ne yazık ki antibiyotiklerin vücut sıvılarındaki düzeyleri ile antibiyotik tedavisinin başarısı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan fazla klinik çalışma yoktur. Bilgilerdeki eksiklik çalışmalarda zorluktan kaynaklanmaktadır. Ölçüm için örnek almada ki güçlük ve deneylerdeki teknik sorunlar nedeniyle bu bilgilerin çoğu deneysel hayvan modeli çalışmalarına dayanmaktadır (1,2).

Serum antibiyotik düzeyi ile klinik gidişin korelasyonu

Bakterilerin inhibisyonu antibiyotiklerin konsantrasyonlarının infeksiyon bölgesinde bakteriler için MIC değerlerine eşit ya da üzerinde olması ile mümkündür. Buna ek olarak serumdaki antibiyotik düzeylerinin klinik gidişe etkisi proteinlere bağlanma, postantibiyotik etki, antibiyotiklerin bakteriyostatik ya da bakterisit oluşu, bakterisit olan antibiyotiklerin ise bu etkilerinin zamana ya da konsantrasyona bağlı olup olmadıklarına göre değişir. MIC ve MBC antibakteriyel bir ilacın infeksiyon etkeni bir patojene karşı etkisini ölçen major ölçütlerdir. İlaç mikroorganizma etkileşiminin gücü için bu ölçütler şüphesiz iyi birer prediktördürler. Ancak antimikrobiyal etkinin ne olduğunu tam anlamıyla göstermezler. Örneğin MBC bakterisit etkinin hızını göstermez. Hatta bu hız antimikrobiyal konsantrasyonları arttırmakla da yükselmez. Yine benzer olarak MIC antimikrobik ilaçların persistan etkileri hakkında fikir vermekten uzaktır. Persistan etkiler, postantibiyotik etki (PAE), post antibiyotik sub-MIC etki (PASME) ve postantibiyotik lökosit etki (PALE) gibi etkilerdir. PAE antimikrobik temas bittikten sonra bile bakteri üremesinin inhibe olmasıdır (5,8). Gram pozitif bakterilere karşı etkili olan tüm antibiyotikler PAE gösterirler. Protein ve nükleik asit sentezini bozan aminoglikozidler, kinolonlar, tetrasiklin, kloramfenikol gibi ilaçların Gram negatiflere uzun süren PAE'leri vardır. Beta-laktamlar Gram negatiflere ya kısa süre PAE gösterirler ya da hiç göstermezler. İstisna olarak imipenem ve diğer karbapenemler *Pseudomonas aeruginosa*'ya uzun etkili PAE gösterirler (2).

Bakterisit etki paternlerine göre antibiyotikler iki grupta incelenebilir:

- 1) Konsantrasyona bağlı öldürücü etki. Serumda ya da infeksiyon bölgesinde ilaç konsantrasyonu ne kadar yüksekse, bakterisit etki ve hız o kadar fazladır. Aminoglikozidler, kinolonlar ve anaerob bakteriler söz konusu olduğunda metronidazol bu gruptan ilaçlardır.
- 2) Zamana bağlı öldürücü etki. MIC'in düşük katlarında (4-5 kat), ancak sürekli bu seviyelerde bulunduğu etkili olabilen antibiyotiklerdir. MIC üzerinde antibiyotik-bakteri teması ne kadar uzun sürerse ölüm hızı o kadar fazla olmaktadır. Beta-laktamlar, vankomisin, klindamisin ve makrolidler buna örnek gösterilebilecek antibiyotiklerdir (2,3).

Klinik gidişi etkileyen bir başka faktör ise proteinlere bağlanmadır. Bazı antibiyotikler için proteinlere bağlanma antibakteriyel etkiyi azaltır, aktif (bağlanmamış) antibiyotik düzeylerini düşürür, doku dağılımı kısıtlanır ve eliminasyon süresi uzar. Sefonisid, teikoplanin, seftriakson ve sefoperazon proteinlere fazla bağlanan antibiyotiklerdir.

Bir başka faktör kullanılacak antibiyotiğin terapötik-toksik marjının dar ya da geniş oluşudur. Terapötik-toksik marjı geniş olan ilaçlarla yüksek dozlara çıkmak daha kolaydır.

Penisilinler, sefalosporinler, makrolidler ve kinolonlar buna örnek verilebilir. Aminoglikozidler ve glikopeptidlerde terapötik-toksik marj dardır ve bu ilaçlarla doz ayarlamaları dikkatle yapılmalı, hatta bazı hallerde serum düzeyleri monitorize edilmelidir.

Antibiyotiklerin bazı vücut doku ve bölgelerine penetrasyon yetenekleri antibiyotik seçiminde önemli kriterlerden biridir. Bazı antibiyotikler etken olan bakterilere in-vitro etkili olsalar bile ulaşamayacakları bölgelerde meydana gelen infeksiyonların tedavisinde seçilmemelidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler arasında sefotaksim ve seftriakson BOS'a en iyi geçebilen antibiyotikler olduğundan menenjit tedavisinde 3. kuşak sefalosporin kullanılması düşünüldüğünde bu durum hatırdan tutulmalıdır.

Antibiyotiklerin bakteriler üzerine asit ya da alkali ortamdaki etkileri farklı olabilir. Bu nedenle antibiyotiklerin etkisini göstereceği infeksiyon bölgesinin pH'sı seçilecek antibiyotiklerin pH'dan etkilenip etkilenmemesinde önemli bir kriter olarak karşımıza çıkabilir (6).

Antimikrobik kombinasyonlar

Normal konak savunması olan hastalarda birçok infeksiyon hastalığı tek bir antibiyotikle tedavi edilebilir. Bazen antibiyotik kombinasyonlarının zorunlu olduğu haller vardır. Kombinasyonlar doğal olarak tek bir ilaca göre daha geniş bir spektrum yaratabileceğinden hekimler arasında çoğu kez bu yönde bir eğilim vardır. Böylece indikasyonu olmaksızın antibiyotik kombinasyonları seçilmektedir. Kombinasyonlara in-vitro bakıldığında karşımıza üç sonuç çıkar:

1) Aditif etki (indiferens)

2) Sinerjistik etki

3) Antagonistik etki

Kombinasyonlarının klinik kullanımdaki indikasyonları fazla değildir. Bunlar:

1) Tedavi sırasında direnç gelişimini engellemek (Ör. tüberküloz tedavisi, stafilokok infeksiyonlarında rifampisine direnci engellemek amacıyla rifampisin tek başına kullanılmaması)

2) Polimikrobiyal infeksiyonlar

3) İnisiyal tedavi (ateşli nötropenik hastalarda)

4) Toksikiteyi azaltmak

5) Sinejizmden yarar sağlamak (4,7).

Klinik açıdan bakıldığında antagonistik etki antimikrobik kombinasyonlarda başa gelebilecek en dezavantajlı durumdur. Çünkü bu durumda kombinasyonun etkisi her bir ilacın tek başına olan etkilerinden daha az bir etkidir. Daha geniş bir etki spektrumu elde etmek uğruna tam tersine bir etkinin eldesi ve buna bağlı klinik başarısızlık son derecede önemlidir. Literatürde bu çalışmalar genelde in-vitro çalışmalara dayanmaktadır. Antagonistik etkinin dokümanite olduğu klinik çalışma sayısı azdır. Bununla birlikte antimikrobik antagonizma oluşturan kombinasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

1) Bakteriyostatik ilaçlarla beta-laktamların kombinasyonu (Ör: penisilin+tetrasiklin veya kloramfenikol),

2) 50S subünit ribozomal inhibitörlerin aralarındaki kombinasyonlar (Ör: eritromisin+klindamisin),

3) Bakteriyostatik ilaçlarla aminoglikozidlerin kombinasyonu (Ör: gentamisin+tetrasiklin veya kloramfenikol),

4) Beta-laktamların birbiri ile kombinasyonları (Özellikle kombinasyon içindekilerden birinin beta-laktamaz yapımını dereprese etmesi halinde) (Ör: sefoksitin+bir başka beta-laktam) (4).

Terapötik etkinin izlenmesi

Terapötik etkiyi öngörmek amacıyla in-vitro bakterisit testlerin gücü hem klinik, hem de deneysel infeksiyon modellerinde araştırılmıştır. Antibiyotik tedavisine refrakter olan infeksiyonlar bir çok çalışmanın odağını oluşturmuştur. Bu infeksiyonlar arasında en çok incelenen endokardit, osteomyelit ve menenjittir. Serum bakterisit testler bu izlemde önem taşıyan testlerdir. Amaç hasta serumunda bulunan bir antibiyotiğin hastayı infekte eden organizmayı inhibe etme veya öldürme yeteneğini belirlemektir. Test, antimikrobik tedavi sırasında hastadan alınan serumun seri dilüsyonları ile hastadan izole edilen patojeni in-vitro karşılaştırmaya dayanır. Genellikle 1/8 ve üzerindeki serum bakterisit titrelerinin uygun bir bakterisit titre olduğu düşünülür. Test sadece patojenin duyarlılığını ortaya çıkarmakla kalmaz, antibiyotiğin emilimi, eliminasyonu ve serum proteinlerine bağlanması hakkında da fikir verir. Bakterisit etkiyi ölçen testler konak cevabının fazla rolünün olmadığı endokardit, osteomyelit ve menenjit gibi infeksiyonlarda veya konak savunma mekanizmalarının bozuk olduğu ağır infeksiyonlarda önemli olabilecek testlerdir (9,12,13).

İmmünomodölatör olarak antibiyotikler

Birçok çalışma tedavi amacıyla verilen bir antibiyotiğin infeksiyonun gidişi sırasında konak retiküloendotelial sisteminde herhangi bir biyolojik aktivite meydana getirip getirmediğini sorgulamıştır. Örneğin miakamisin isimli ilaç sağlıklı gönüllülere oral yolla verilmiş ve fagositozu stimüle ettiği, makrofajların hücre içi öldürme yeteneğini artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde sefodizimin de fagositoz yeteneğini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (11).

Sonuç olarak bugün için klinik kullanımda bulunan çok fazla sayıda antibiyotik bir avantaj olarak görülebilir. Ancak infeksiyon hastalıklarının tedavisinde ya da profilaksisinde kullanımları söz konusu olduğunda bu antibiyotiklerin birtakım özelliklerinin iyi bilinmesi onların rasyonel ve ustaca kullanımlarına neden olacak ve böylece tedaviye başarıyı getirecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Brusano GL: Pharmacology of anti-infective agents, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 225, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 2- Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis* 26:1 (1998).
- 3- Craig WA, Ebert SC: Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review, *Scand J Infect Dis (Suppl)* 74:63 (1991).
- 4- Eliopoulos GM, Moellering RC: Antimicrobial combinations, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4. baskı" kitabında s. 330, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
- 5- Gemmel CG, Lorian V: Effects of low concentrations of antibiotics on bacterial ultrastructure, virulence, and susceptibility to immunodefenses: clinical significance, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4. baskı" kitabında s. 397, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
- 6- Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MS, Moellering RC: Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:888 (1989).
- 7- Moellering RC: Principles of anti-infective therapy, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Prin-*

cipler and Practice of Infectious Diseases, 4. baskı" kitabında s. 1999, Churchill Livingstone, New York (1995).

- 8- Odenholt-Tornquist I, Löwdin E, Cars O: Pharmacodynamic effects of subinhibitory concentrations of β -lactam antibiotics in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1834 (1991).
- 9- Peterson LR, Shanholtzer CJ: Tests for bactericidal effects of antimicrobial agents: technical performance and clinical relevance, *Clin Microb Rev* 5:420 (1992).
- 10- Quagliarello VJ, Scheld WM: Treatment of bacterial meningitis, *N Engl J Med* 336:708 (1997).
- 11- Ritts RE: Antibiotics as biological response modifiers, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl C):31 (1990).
- 12- Sümerkan B, Gökahmetoğlu S: MIC, MBC testleri, rutindeki önemi ve uygulamaları, *Flora* 3:91 (1998).
- 13- Weinstein MP, Stratton CV, Hawley HB, Ackley A, Reller RB: Multicenter collaborative evaluation of standardized serum bactericidal test as predictor of therapeutic efficacy in acute and chronic osteomyelitis, *Am J Med* 83:218 (1987).