

## UYGUN ANTİBİYOTİK SEÇİMİNDE FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK PARAMETRELERİN ÖNEMİ

Mustafa Aydın ÇEVİK

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA  
cevikma@yahoo.com

### ÖZET

Antimikrobiyal tedavinin farmakolojisi iki ayrı bileşenden oluşur. Bu bileşenlerden ilki farmakokinetiktir. Farmakokinetik; antibiyotiğin emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı ile ilgilidir. İkinci bileşen olan farmakodinamik ise antibiyotiğin serum konsantrasyonu ile antimikrobiyal etki ve istenmeyen etki arasındaki ilişkiyi inceler. Son yıllarda antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilgili çalışmalara ilgi giderek artmaktadır. Antibiyotiklerin farklı farmakokinetik özellikleri, uygun antimikrobiyal tedavinin planlanmasında klinisyenin önüne çok farklı seçenekler sunar. Farmakodinamik özelliklerine göre antibiyotikler iki temel sınıfa ayrılırlar: 1) Konsantrasyona bağlı öldürme etkisi olanlar (aminoglikozidler, florokinolonlar gibi), 2) Zamana bağlı öldürme etkisi olanlar (beta-laktamlar, glikopeptidler gibi). Uygun antibiyotik seçiminde diğer pek çok özellikte birlikte antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi tedavi başarısı açısından son derece önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik, farmakodinamik, farmakokinetik, tedavi

### SUMMARY

#### Value of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters for Rational Antimicrobial Selection

The pharmacology of antimicrobial therapy can be divided into two distinct components. The first of these components is pharmacokinetics, or the absorption, distribution and elimination of antimicrobials. The second component, pharmacodynamics is the relationship between serum concentration and pharmacological and toxicological effects of antimicrobials. Over the last decades, interest in the relationships between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents has increased. Different pharmacokinetic properties of antibiotics present various options to clinicians for rational planning of appropriate antimicrobial therapy. Antibiotics could be divided into two groups according to their pharmacodynamic properties: 1) Antibiotics with concentration-dependent killing effect (e.g. aminoglycosides and fluoroquinolones), 2) Antibiotics with time-dependent killing effect (e.g. beta-lactams and glycopeptides). 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, therapy

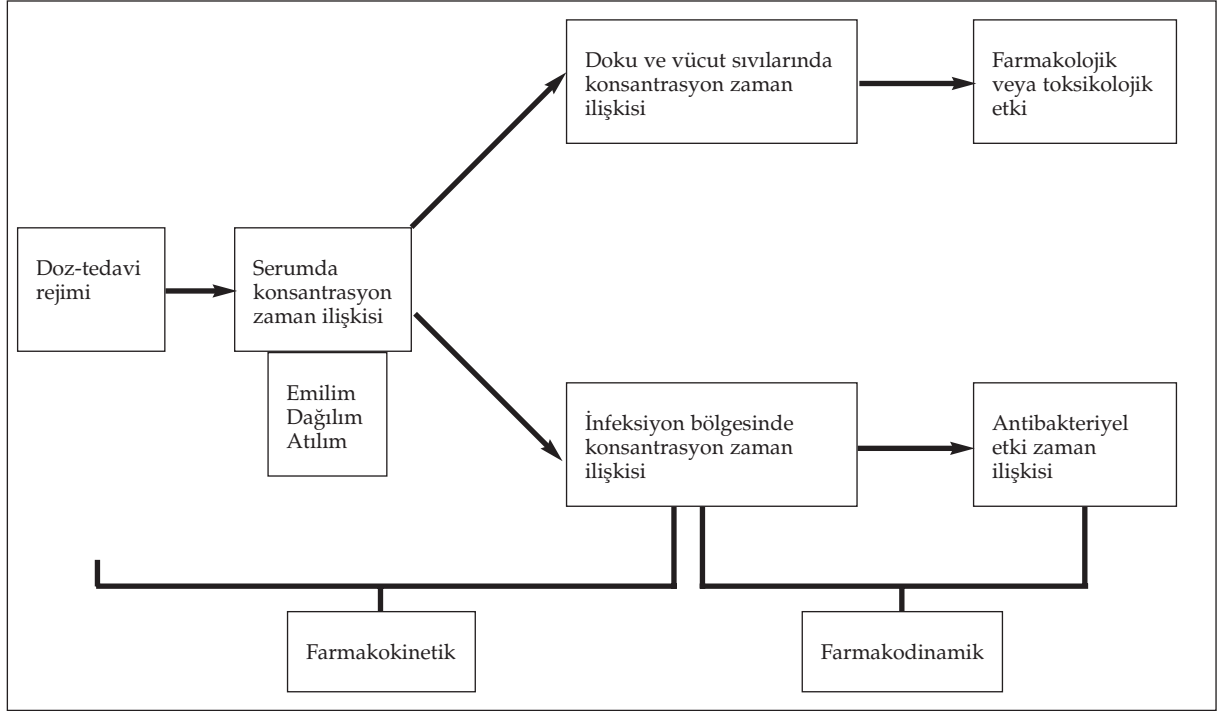
Antimikrobiyalleri diğer ilaçlardan ayıran önemli özelliklerden biri, etkilerinin verildikleri organizmaya (konağa) değil, o konakta bulunan ve istenmeyen mikroorganizmalara yönelik olmasıdır. Konak-mikroorganizma ilişkisi nedeniyle antibiyotiklerin etkileri diğer ilaçlara kıyasla daha karmaşıktır.

Antibiyotik-konak-mikroorganizma üçgeninde uygun antibiyotik seçimi için önemli parametrelerden biri de antibiyotiklerin "farmakokinetik" ve "farmakodinamik" özellikleridir. Farmakokinetik özellikler denildiğinde; antibi-

yotiğin emilimi, biyoyararlanımı, dağılımı, proteine bağlanma oranı, metabolizması ve eliminasyonu ile ilgili özellikler anlaşılmalıdır<sup>(5,9)</sup>. Farmakodinamik özellikler ise antibiyotiğin etki-zaman ilişkisini yansıtır ve etki alanındaki konsantrasyonu ile antimikrobiyal etki veya istenmeyen etki arasındaki ilişkinin belirli bir zaman içinde incelemesini ifade eder<sup>(5,9)</sup> (Şekil 1).

### FARMAKOKİNETİK

Uygulanan antibiyotiğin serum ve doku ilaç düzeyinin zaman içindeki değişimini verir.



Şekil 1: Antimikrobiyal tedavide farmakokinetik ve farmakodinamik bileşenler<sup>(5)</sup>.

Farmakokinetik özellikleri; emilim, dağılım, atılım alt başlıkları halinde incelemek daha uygun olacaktır.

### Emilim

Antibiyotiklerin etkili olması, arzu edilen bölgeye ulaşabilmesi için öncelikli olarak uygun şekilde emilmesi gerekir. Beklenen etkinin elde edilebilmesi için antimikrobik ilacın serumda belli bir değere (minimum inhibitör konsantrasyon: MİK) ulaşması gerekir. Antibiyotiğin serumda ulaşabileceği en yüksek değere doruk değer (tepe, zirve,  $C_{maks}$ , peak), bir sonraki dozdan hemen önceki yoğunluğa ise çukur değer ( $C_{min}$ , vadi) denir (Şekil 2). Temel prensip olarak, antibiyotik eğer intravenöz (IV) bolus olarak uygulanırsa uygulama sonrasında ilacın tam ve hızlı bir şekilde emildiği (absorbasyona uğradığı) varsayılır. Bunun yanısıra antibiyotik ağız yolu ile veya intramüsküler yolla uygulandıktan sonra serumda tepe ( $C_{maks}$ ) konsantrasyonlara ulaşmak için genellikle belirli bir süre (~1-2 saat) gerekmektedir. Bu süre  $t_{maks}$  olarak tanımlanır.

Emilim ile ilgili iki önemli parametre mevcuttur. Bunlardan birincisi emilim derecesi yani oranı (verilen dozun yüzde kaçının absorbe edilip sistemik dolaşıma ulaştığı), diğeri ise emilim hızıdır. Bu iki parametre o antibiyotiğin biyoyararlanımını belirler. Biyoyararlanım, "farmasötik şekil içinden etkin (aktif) maddenin absorbe edilme ve vücuttaki etki yerine erişebilme hızı ve derecesi" diye tanımlanabilir<sup>(10)</sup>. Bazı antibiyotiklerin oral emilimi iyi değildir ve IV ya da IM yolla verilmeleri gerekir (örneğin; glikopeptidler, aminoglikozidler). Buna karşılık florokinolonlar, flukonazol, rifampin, metronidazol, doksisisiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazol çok iyi oral biyoyararlanıma sahiptir<sup>(9)</sup>.

Bazı ilaçlar antibiyotiklerin emilimini olumsuz yönde etkileyebilir. Antasidler, demir preparatları, bazı vitaminler, mineraller ve sükralfat, içerdikleri iki ve üç değerlikli katyonlar nedeni ile kinolon ve tetrasiklinin emilimini bozabilir. Sefuroksim aksetil, itrakonazol ve ketokonazol gibi ilaçlar da iyi bir emilim için gastrik aside ihtiyaç duyar. Bu nedenle tok alınmalıdır-

lar<sup>(17)</sup>.

Antibiyotikler alındıktan sonra, ilacın vücuttaki macerası zaman-yoğunluk ilişkisi şeklinde grafiğe dönüştürüldüğünde eğri altında kalan alan (AUC: Area under curve) emilen toplam ilaç miktarını verir<sup>(14)</sup> (Şekil 2).

Bu konu ile ilgili bazı kavramlar ve kısa tanımları Tablo 1’de özetlenmiştir<sup>(12,13)</sup>.

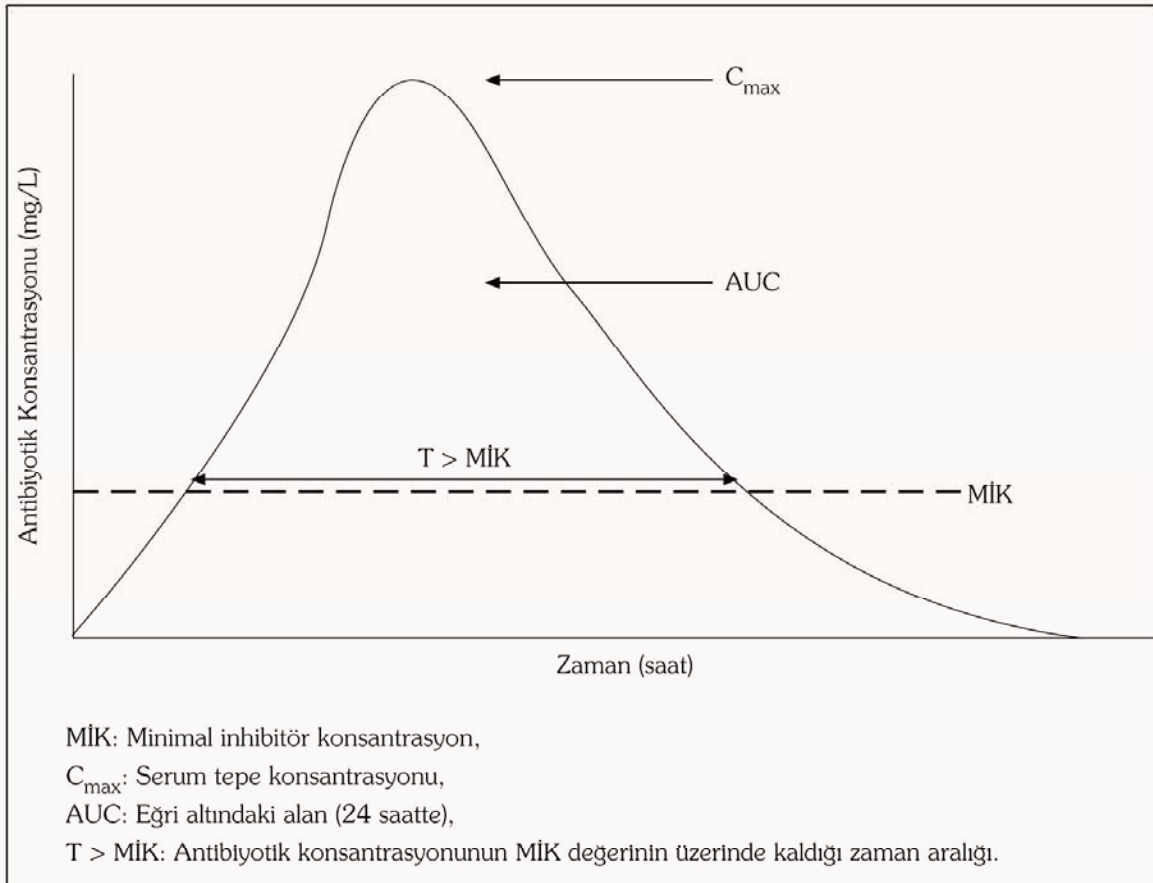
### Dağılım

Antibiyotiklerin lipid çözünürlüğünün iyi olması, plazma proteinlerine bağlanma oranının düşük olması ve doku proteinine bağlanma özelliklerinin yüksek olması, daha yüksek doku penetrasyonuna yol açmaktadır<sup>(1,9)</sup>. Doku penetrasyonunun yüksekliği aynı zamanda plazma konsantrasyonunun düşüklüğü anlamı da taşımaktadır.

**Dağılım hacmi (Vd);** “Vücutta bulunan tüm ilaç; eğer vücuda, plazmada bulunduğu

konsantrasyonda dağılsa idi ne kadar büyüklükte bir kompartıman gerekirdi?” sorunun cevabı olarak değerlendirilmelidir<sup>(9)</sup>. Düşük dağılım hacmi olan antibiyotikler (örneğin; aminoglikozidler) plazma konsantrasyonları yüksek olan ilaçlardır. Bu ilaçlar daha çok ekstraselüler sıvı kompartımanında bulunurlar. Dokulara, hücrelere ve plazma dışındaki sıvılara dağılan ilaçlar ise daha çok, düşük serum düzeyleri ve yüksek dağılım hacmine sahiptirler. Örneğin azitromisin, klaritromisin, doksisisiklin ve kinolonlar bu grup antibiyotiklere iyi bir örnektir. Dağılım hacmi, yükleme dozunun hesaplanmasında kullanılan parametrelerden biridir. Bir antibiyotiğin dağılım hacmi ne kadar yüksekse o kadar yüksek yükleme dozu gerekir.

**Yükleme dozu = Dağılım hacmi x Arzulanan tepe plazma konsantrasyonu.**



Şekil 2: Farmakokinetik ve farmakodinamik kavramların şematik gösterimi.

**Tablo 1:** Antibiyotik farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile ilgili kavram ve tanımlar.

Kavram	Tanım
$C_{maks}$	İlacın serumda ulaşabileceği en yüksek (doruk, tepe) değer.
$C_{min}$	İlacın bir sonraki dozundan hemen önceki serum değeri (vadi değer).
$t_{maks}$	Antibiyotiğin serum tepe düzeyine ulaşması için gereken süre
$t_{1/2}$ (yarılanma ömrü)	Bir antibiyotiğin serum konsantrasyonunun yarıya düşmesi için geçen zamandır.
$t > MİK$	Antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı süre (%)(zamana bağlı öldürme özelliği için önemli)
AUC (Eğri altında kalan alan)	Antibiyotiğin konsantrasyon zaman eğrisi çizildiğinde eğri altında kalan alan (24 saatte)
MİK	Mikroorganizmanın üremesini engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu
AUC > MİK	Antibiyotiğin konsantrasyon zaman eğrisi çizildiğinde MİK'in üzerindeki eğri altında kalan alan (24 saatte)
Minimal etki süresi (MET)	Tam iyileşme sağlanabilmesi için antibiyotik düzeyinin MİK üzerinde kalması gereken en az süre.
$C_{maks}/MİK$	Antibiyotiğin serum tepe düzeyinin MİK'e bölünmesi (konsantrasyona bağlı öldürme özelliği için önemli)

Yükleme dozu, ilacın denge düzeyine ulaşmak için gereken süreyi beklemek yerine kısa sürede gerekli antibiyotik konsantrasyonlarına ulaşmak için kullanılır. Sıklıkla ciddi infeksiyonlarda, uzun yarı ömürlü ilaçlarda ve renal yetmezlikli hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu yüklemeye dozunu etkilemez.

Dağılım hacminin yüksek olması, ilacın geçirgenlik bariyeri olan alanlara da iyi geçtiği anlamına gelmez (örneğin; beyin omurilik sıvısı, prostat). Yine aminoglikozidler bronş sekresyonlarına iyi geçmezler, akciğer infeksiyonlarında kullanılmaları gerektiğinde yüksek dozlarda verilmelidirler. Dağılım hacminden ilaçların hücre içine geçişi de her zaman kestirilemez. *Chlamydia*, *Legionella* gibi patojenler hücre içine yerleştiğinden, tedavilerinde makrolid, florokinolon, tetrasiklin gibi hücre içine geçen ve orada aktivitesini sürdüren ajanları kullanmak gerekir<sup>(1,9)</sup>.

Antibiyotiğin proteine bağlanma oranı da dağılım hacmini ve etkinliğini belirleyen bir faktördür. Antibiyotikler serum proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanırlar ve serumdaki serbest ilaç miktarı azaldıkça proteine bağlı depo kısımdan serbestleşme olur. Etkin olan antibiyotik, serbest olan kısımdır. Bununla birlikte

proteine bağlanan antibiyotiğin yarılanma ömrü uzar. Yaşla ve hastalıkla ilişkili olarak serum albumin düzeyi değişiklikleri, bağlı ve serbest antibiyotik miktarlarında değişikliklere neden olur. Aminoglikozidler serum proteinlerine % 10'dan az oranda bağlanırken, seftriakson, sefoperazon ve oksasilin yüksek oranda bağlanırlar<sup>(1,10)</sup>.

#### Atılım

Bu başlık altında öncelikli olarak antibiyotiğin metabolize olması, eliminasyonu ve atılımı ele alınacaktır.

**Eliminasyon ve metabolizma:** Eliminasyon, antibiyotiğin aktif olan kısmının vücutta kaybedilmesidir. Metabolizma ise, antibiyotiğin aktif olmayan bir başka kimyasal maddeye (metabolite) dönüşmesi anlamına gelir. Antibiyotiklerin önemli bir kısmının eliminasyonu, değişmeden veya metabolitleri ile böbrekler aracılığıyla olmaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aralığının açılması, doz azaltılması veya bu iki yöntemin birlikte uygulanması gerekebilir. Dozu sabit tutarken aralığı açmak genellikle aminoglikozidler gibi "yüksek tepe konsantrasyonuna bağımlı ilaçlarda" tercih edilmektedir. Dozu azaltırken genel doz aralığını korumak ise daha çok beta-laktamlar gibi,

“etkinliği MİK üzerindeki zaman ile ilişkili ilaçlarda” daha iyi sonuç vermektedir. Doz ayarlaması için kreatinin klerensinin hesaplanması ve buna göre uygun değişikliğin yapılması gerekmektedir. Kabaca kreatinin klerensi şu şekilde hesaplanabilir<sup>(1,9)</sup>:

$$\text{Erkeklerde kreatinin klerensi} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times (\text{kg})}{72 \times \text{Serum kreatinin değeri}}$$

Kadınlarda = Erkek değeri x 0.85.

Antibiyotiklerin ikinci önemli eliminasyonu karaciğer yoluyla olmaktadır. Karaciğer hastalıkları farklı mekanizmalarla ilacın metabolizması üzerine etkili olabilmektedir. Sirozda etkilenme hepatite kıyasla daha fazladır. Sirozda ilaç atılımı bozulmakta ve oksidatif metabolizma, glukronid konjugasyondan etkilenmektedir. Sitokrom P-450 sisteminin değişik izoenzimleri, değişik düzeydeki sirozlarda farklı şekillerde etkilenmektedir. Azalmış albumin düzeyleri de bazı ilaçların proteine bağlanmasını azaltacak ve aktif ilaç konsantrasyonunda artış söz konusu olacaktır.

Karaciğer hastalarında serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda olsa bile sıklıkla renal fonksiyonlar bozulmuştur. Bu nedenle renal yolla atılan ilaçlarda da doz azaltılması gerekebilir. Renal ve hepatik hastalığı olanlarda mümkünse terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Bazı antibiyotikler diğer ilaçların karaciğerdeki metabolizmasını indükleyerek tedavi edici düzeylerin düşmesine yol açabilir (örneğin; rifampin, rifabutin). Bunun yanısıra sitokrom P-450 sistemi ile metabolize olan bazı antimikrobiyaller ise (örneğin; eritromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol ve HIV proteaz inhibitörleri) aynı izoenzimlerle metabolize olan ilaçların serum düzeylerini arttırabilir. Bu nedenle böyle durumlarda hastanın kullandığı diğer ilaçları da gözden geçirerek ilaç etkileşimlerini önlemek gerekir<sup>(1,5)</sup>.

Böbrek ve karaciğer dışında biliyer eksresyon (piperasilin) ve dışkı ile eliminasyon (doksisiklin) gibi diğer eliminasyon yolları klinikte daha az önemlidir.

**Yarılanma ömrü (t 1/2):** Bir antibiyotığın

serum konsantrasyonunun yarıya düşmesi için geçen zamandır. Yarılanma ömrü, antibiyotığın kararlı plazma konsantrasyonuna ulaşacağı zamanı belirlemek için de önemli bir parametredir. Genellikle 4-5 yarılanma ömrü süresi sonunda antibiyotik kararlı plazma düzeyine ulaşır. Böylece uygun aralıklarla verilen doz, elimine olan ilaç miktarına eşitlenir.

## FARMAKODİNAMİK

Farmakodinamik, antibiyotik ile mikroorganizmanın etkileşimini zaman dilimi içinde inceleyen ve antibiyotik konsantrasyonlarındaki değişikliklerin mikroorganizmanın büyüme dinamiklerine ve ölümüne olan etkisini ifade eder. Bu etkileşim, başlıca iki alandaki etkileri değerlendirmeyi amaçlar<sup>(5)</sup>:

1. Antibiyotik konsantrasyonundaki artış ile mikroorganizma ölüm hızı ve boyutu arasındaki ilişki.
2. Antibiyotik düzeyleri MİK değerinin altına düştüğünde mikroorganizmanın büyümesinde inhibitör etkilerin devam etmediği, ediyorsa bunun boyutu ile ilişkisi. Farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişkisi ise, zaman içinde etkinliği göstermektedir.

Antibiyotikler bakterisidal aktivite paternlerine göre değişik gruplara ayrılmaktadır. Bazı antibiyotikler etkilerini konsantrasyona bağlı olarak gösterir. **Konsantrasyona bağlı öldürme özelliği** olan antibiyotiklerde doz ne kadar yüksek ise bakterisidal aktivite de o kadar fazladır<sup>(5)</sup>. Aminoglikozidler, florokinolonlar ve anaerobik bakteriler için metronidazol bu grupta yer alır.

Bazı antibiyotiklerde ise antibiyotik düzeyinin MİK değerinin birkaç mislinden fazla artması öldürmeyi arttırmaz. Hatta penisinler için konsantrasyon MİK değerinin 4-5 katına çıktığında paradoksal etki ile mikrobiyal öldürmede azalma görülebilir (Eagle fenomeni)<sup>(8)</sup>. Bu antibiyotiklerde öldürme büyük ölçüde antibiyotik ile mikroorganizmanın karşılaşma zamanına bağlıdır. Beta-laktamlar, glikopeptidler, klindamisin, oksazolidinonlar ve bazı makrolidler ise **zamana bağlı öldürme** özelliği olan antibiyotikler arasında yer almaktadır<sup>(5)</sup> (Tablo 2).

**Tablo 2:** Antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri.

Zamana bağlı etki gösterenler	Konsantrasyona bağlı etki gösterenler
Beta-laktamlar, Makrolidler, Klindamisin, Glikopeptidler, Oksazolidinonlar, Triazololler, Flusitozin, Aztreonam	Aminoglikozidler, Florokinolonlar, Ketolidler, Metronidazol, Amfoterisin B, Azalidler, Ekinokandinler, Daptomisin

**Postantibiyotik etki (PAE), Postantibiyotik sub-MİK etki ve Postantibiyotik lökosit etki (PALE):** Subinhibitör ilaç konsantrasyonlarının yol açtığı kalıcı etkiler ise postantibiyotik etki ve postantibiyotik lökosit etki artışı ile ifade edilmektedir<sup>(5)</sup>.

PAE, antibiyotik etki süresi bitmesine rağmen bakteriyel üremenin baskılanmasının devam etmesi olarak tanımlanabilir. PAE in-vitro olarak antibiyotik ortamdan çekildikten sonra bakteri büyüme kinetiğinin normale dönme zamanı gözlenerek bulunmaktadır. Bu durumdan muhtemelen antibiyotiklerin yaptığı öldürücü olmayan bir etki sorumludur. PAE, antibiyotik grupları ve Gram pozitif veya negatif bakterilere göre değişmektedir. Tüm antibiyotikler duyarlı Gram pozitiflere (örneğin; stafilokok, streptokok) karşı PAE gösterir<sup>(6)</sup>. Gram negatiflerde ise protein sentez ve nükleik asid inhibitörleri, uzamış PAE'ye yol açmaktadır. Bunlar arasında aminoglikozidler, florokinolonlar, makrolidler, kloramfenikol ve rifampin sayılabilir. Beta-laktamlar Gram negatiflere karşı belirgin PAE göstermez. Tek bir istisna karbapenemlerin *P.aeruginosa*'ya gösterdikleri uzamış PAE'dir<sup>(15)</sup>. PAE intrasellüler etkili antibiyotiklerde, ribozomal protein sentezini önleyen antibiyotiklerde (eritromisin, tetrasiklin, klindamisin) ve DNA sentezini önleyen antibiyotiklerde (kinolonlar, metronidazol) uzun etkilidir.

Birçok durumda in-vivo PAE, in-vitro gözlenenden daha uzun olabilmektedir. Sub-MİK konsantrasyonlar da PAE'nin süresini uzatabilmektedir.

Postantibiyotik sub-MİK etki şu şekilde tanımlanabilir: Postantibiyotik fazda MİK altındaki antibiyotik konsantrasyonunun; mikroorganizma hücre duvarında değişiklik, mikrobiyal

aderansın azaltılması, fagositik aktivitenin artışı ve mikrobiyal toksinlerin salınımının azalması gibi farklı şekillerde mikroorganizma üzerine gösterdiği etkidir.

PAE ise bakterilerin antibiyotik sonrası dönemde intrasellüler öldürmeye veya lökositler tarafından fagosite edilmeye daha duyarlı hale gelmesi olarak ifade edilebilir.

Farmakodinamik özellikleri açısından antibiyotikler; konsantrasyona veya zamana bağlı öldürenler şeklinde sınıflandırılmasının yanı sıra, uzamış PAE'ye sahip olanlar ve olmayanlar olarak da gruplandırılabilir<sup>(2)</sup>. Antibiyotiklerin bu özellikleri ve bazı farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) parametreler arasındaki ilişkiler son yıllarda üzerinde çok çalışılan konulardan birisidir. Bu şekilde antibiyotiklerin en ideal doz ve verilmiş aralıkları ile bunun klinik ve mikrobiyolojik sonuçları irdelenmeye çalışılmaktadır.

Zamana bağlı öldüren ve minimal PAE'si olan ilaçlar (beta-laktamlar, makrolidler ve oksazolidinonlar gibi) için en yararlı etkinlik parametresi antibiyotik konsantrasyonunun MİK düzeyinin üzerinde kaldığı süredir ( $t > MİK$ ) (Şekil 2)<sup>(9,15)</sup>.

Konsantrasyona bağlı öldüren ve uzun PAE olan ilaçlar (aminoglikozidler, florokinolonlar ve ketolidler) içinse AUC/MİK ve  $C_{maks}/MİK$  değerleri yararlı bulunmuştur<sup>(2,5)</sup>. Bu iki parametre arasında önemli derecede korelasyon bulunmaktadır. Tepe düzeyleri artan bir antibiyotikte doğal olarak AUC değerleri de artmaktadır. Antibiyotiklerin yarı ömürleri uzadıkça  $C_{maks}/MİK$  parametresinin önemi azalmakta, AUC/MİK daha önemli hale gelmektedir. Zamana bağlı öldüren ve ancak uzun PAE'si olan antibiyotikler içinse (azitromisin, tetrasiklinler ve streptograminler) AUC/MİK değeri, etkinliği kestirmek için kullanılabilir. Yeterli antimikrobiyal etki için antibiyotik düzeylerinin tüm doz aralığı boyunca MİK değerinin üstünde olması gerekmez. Bu durum hayvan deneyleri ile kanıtlanmıştır. Pekçok beta-laktam antibiyotik için doz aralığının % 20-40'ı boyunca MİK değerinin üzerinde kalmak hayvanlarda in-vivo bakteriyostatik etki sağlamıştır<sup>(2,5)</sup>. Mikroorganizma sayılarında maksimum

azalma ise, antibiyotik düzeyleri doz aralığının % 60-70'inde MİK üzerinde kaldığında elde edilmektedir<sup>(2,5)</sup>. Amoksisilin ve amoksisilin-klavulanik asit kullanılarak duyarlı ve dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile yapılan hayvan çalışmalarında  $t > \text{MİK}$  değeri doz aralığının % 40-50'sinde ise, 24 saatte maksimum öldürme ve % 100 sağkalım gözlenmiştir<sup>(2)</sup>. Azitromisin dışındaki makrolidlerin çoğu ile  $t > \text{MİK}$  indeksinin % 40-50 olması solunum yolu patojenlerine karşı etkinlik için gereklidir (Tablo 3).

Yeni piyasaya çıkan antibiyotiklerin uygun dozunun belirlenmesinde farmakodinamik parametreler çok yararlıdır. Örneğin; linezolidin önerilen dozu *S.pneumoniae*'nin çoğu suşu için doz aralığının % 50'sinde 8 mg/L MİK'in üzerinde kalabilmeyi sağlamaktadır. Diğer yeni bir ilaç grubu olan ketolidler (telitromisin) de konsantrasyona bağlı öldürme ve uzun PAE yolu ile etkilerini göstermektedir. Birçok ilaç piyasaya verilmeden önce serum düzeylerinin var olan patojenlerin çoğunun (örneğin; MİK<sub>90</sub>) değerleri için etkinlik sağlayıp sağlamayacağı göz önüne alınmaktadır<sup>(16)</sup>.

Toplum sağlığında diğer önemli bir nokta da direnç gelişiminin önlenmesidir. Yapılan çalışmalar, Gram negatiflere karşı kinolonların AUC/MİK oranları 100'ü aşarsa veya C<sub>maks</sub>/MİK değerleri 8'in üstünde ise direnç gelişiminin önlenebileceğini göstermektedir<sup>(7)</sup>.

### Farmakokinetik ve farmakodinamik indekslerin önemi ve anlamı

Konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotikler (aminoglikozidler gibi) yüksek dozlar-

da ancak seyrek aralıklarla verilmelidir. Böylece yüksek AUC ve AUC/MİK değerleri sağlanabilir ve buna bağlı olarak bakterilerin öldürülmesi, eradikasyon süresi ve dirençli bakterilerin seçilmesinin önlenmesi etkin bir şekilde gerçekleştirilebilir<sup>(3,4)</sup>. Bu yaklaşım tedavi sürelerinin kısalmasına da katkı sağlayabilir.

Zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin etkinliğini göstermek için en önemli parametre  $t > \text{MİK}$ 'tir<sup>(3,4)</sup>. Yani antibiyotik konsantrasyonunun MİK'in üzerinde kaldığı süredir. Bu durum penisilin için *S.pneumoniae*'de; sefazolin için *S.aureus*'da; tikarsilin için *P.aeruginosa*'da; seftazidim için *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli*'de gösterilmiştir. Gerekli  $t > \text{MİK}$  oranını belirleyen, PAE olup olmaması ve konağın immün durumudur.

PAE sözkonusu olmadığı antibiyotik/mikroorganizma kombinasyonları için maksimum bakteri ölümü  $t > \text{MİK}$  % 90-100 olduğunda sağlanmaktadır. Bu grupta yer alan beta-laktamlardan sefalosporinlerin doz araları arasında kalan sürenin % 60-70'inde MİK üzerinde serum konsantrasyonlarının sağlanması ile PAE'lerinin olmadığı enterik bakteriler üzerine maksimum etkinlik elde edilir.

Bununla birlikte PAE'nin sözkonusu olduğu durumlarda  $t > \text{MİK}$  düzeyinin % 40-50 oranında sağlanması yeterli olmaktadır. Diğer yandan nötropenik olmayan konakta infeksiyonun tedavisi için bakteriyostatik etkinin de yeterli olabileceğini gösteren veriler de mevcuttur. Buna göre bakteriyostatik etkinin sağlanabileceği  $t > \text{MİK}$  yeterli olabilir<sup>(3,4)</sup>.

Sonuç olarak antibiyotiklerle başarılı bir

Tablo 3: Antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri<sup>(11)</sup>.

Etki paterni	Antimikrobiyal grup	FK/FD	Klinik etkinlik
Zaman bağımlı; minimal veya orta derecede PAE	Beta-laktam makrolid, oksalidinon	MİK üzerindeki zaman en önemli parametre	$t > \text{MİK}$ % 40-50 penisilin; sefalosporin; makrolid; oksazolidinon $t > \text{MİK}$ % 10-25 karbapenem
Zaman bağımlı; uzun kalıcı PAE	Glikopeptid, tetrasiklin, azitromisin, streptogramin, flukonazol	AUC/MİK en önemli parametre	Azitromisin; AUC/MİK > 25 olduğunda en iyi etki
Konsantrasyon bağımlı; uzamış kalıcı PAE	Aminoglikozid, kinolon, ketolid, amfoterisin B	AUC/MİK; C <sub>maks</sub> /MİK en önemli parametreler	Kinolon; ketolid AUC/MİK > 25 olduğunda en iyi etki

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonu, t: Zaman,  $t > \text{MİK}$ : Antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı zaman, AUC: Eğri altındaki alan (24 saatte), PAE: Postantibiyotik etki.

tedavi için, pek çok başka kriterin yanısıra antibiyotik seçiminde farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin de göz önünde bulundurulması gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS, Kashuba ADM: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed." kitabında s.271-81, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
2. Andes D: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections, *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(2):165-72.
3. Andes D: Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics, "Baddour LM, Gorbach SL (eds): Therapy of Infectious Diseases" kitabında s.1-22, Elsevier Science, Philadelphia (2003).
4. Arman D: Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği, "Lelebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s.75-90, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
5. Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-12.
6. Craig WA, Gudmundsson S: Postantibiotic effect, "Lorian V (ed): Antibiotics in Laboratory Medicine, 4th ed." kitabında s.296-329, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
7. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC: Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis, *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(3):483-90.
8. Eagle H, Musselman AD: The slow recovery of bacteria from toxic effects of penicilin, *J Bacteriol* 1949;58(4):475-90.
9. Estes L: Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents, *Mayo Clin Proc* 1998;73(11):1114-22.
10. Kayaalp O: Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, Genişletilmiş 2.baskı, Hacettepe-TAŞ Kitapçılık, Ankara (2002).
11. Korten V, Mülazımoğlu L: Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin önemi, "Arman D, Ulusoy S (editörler): İnfeksiyon Hastalıkları Tedavi Dizisi: Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Tedavisi" kitabında s.15-24, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
12. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL: Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(4):355-8.
13. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL: Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):601-7.
14. Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH: Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician, *Med Clin North Am* 1995;79(3):477-95.
15. Odenholt I, Isaksson B, Nilsson L, Cars O: Postantibiotic and bactericidal effect of imipenem against *Pseudomonas aeruginosa*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8(2):136-41.
16. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA: What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 1):39-46.
17. Williams PE, Harding SM: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food, *J Antimicrob Chemother* 1984;13(2):191-6.