

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİNİN ÖNEMİ

Oğuz Reşat SİPAHİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
oguz.resat.sipahi@ege.edu.tr

ÖZET

Bir antibakteriyelin infeksiyon bölgesinde etkili konsantrasyona ulaşması ve o düzeyi koruması etkinliği açısından önemli bir belirteçdir. Antimikrobiyal ajanların beyin omurilik sıvısına geçişi yağda çözünürlük, moleküler büyüklük, kapiller ve koroid efluks pompaların aktivitesi, proteine bağlanma oranı ve inflamasyon yoğunluğuna bağlı olarak değişebilmektedir. Bu yazıda antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin santral sinir sistemi tedavisindeki önemi derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: menenjit, sağaltım, santral sinir sistemi infeksiyonları

SUMMARY

Importance of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Antibiotics in the Treatment of Central Nervous System Infections

The ability of an antibacterial to achieve and sustain effective concentrations at the site of infection is an important determinant of its efficacy. The penetration of antimicrobials into the cerebrospinal fluid may vary according to lipid solubility, molecular size, capillary and choroid plexus efflux pumps, protein binding, and the degree of inflammation. This paper reviews the importance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in the treatment of central nervous system infections.

Keywords: central nervous system infections, meningitis, therapy

Bir antibakteriyelin infeksiyon bölgesinde etkili konsantrasyona ulaşması ve o düzeyi koruması etkinliği açısından önemli bir belirteçtir. Bu bağlamda herhangi bir infeksiyonda uygulanacak tedavinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda öngöründe bulunmak ancak antibiyotığın in-vitro etkisini, farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik özelliklerini (PD) ve hastanın bağışıklık sisteminin yapısını bir arada değerlendirerek olur. İn-vitro duyarlılık testleri standart miktarda bakterinin standart miktarda antibakteriyele yanıtını test eder. Buna karşı hastada in-vivo koşullarda standart herhangi bir parametre yoktur. Bazı durumlarda hastadaki bakteri yükü standart 10^{7-8} 'in çok üzerine çıkar. Antibiyotik seviyeleri ise dokuya göre değişen oranlarda sürekli dalgalanır^(2,4,5,6). Bu yazıda antibiyotiklerin PK/PD özelliklerinin santral

sinir sistemi (SSS) infeksiyonlarının tedavisindeki önemi irdelenecektir.

Farmakokinetik

Farmakokinetik, doğru miktardaki ortak antibiyotığın doğru hedef bölgede doğru bir süre için bulunmasını güvence altına almak için antibiyotığın emilim, biyoyararlanım, proteine bağlanma düzeyi, dağılımı, metabolizması ve atılımı konularını inceler^(4,6).

Antibiyotiklerin santral sinir sistemi infeksiyonlarındaki etkinliği açısından beyin omurilik sıvısına geçiş oranları önemli bir parametredir. Buna karşı bu oran her zaman serum düzeyi ile orantılı olmadığından verileri değerlendirmek zor olabilir. Bu verilere daha sağlıklı ulaşabilmek için daha sık BOS örnekleme gerekmektedir fakat bu durum, çalışma dizaynında

sorun çıkarmaktadır^(2,4,5).

Antibiyotikler çoğu zaman BOS'da metabolize olmamaktadır. Her insanda yaklaşık 130 ml bulunan BOS günde yaklaşık 4-5 kez devridaim olmaktadır. Antibiyotiklerin BOS'daki farmakokinetik özellikleri oraya geçiş ve eliminasyon hızlarıyla orantılıdır.

Antibiyotiklerin BOS'a geçişini etkileyen faktörler

Antibiyotiğin SSS'ne penetrasyonunu etkileyen en önemli neden vücuttaki diğer kapillerler pencere (fenestrated) yapıya sahipken, santral sinir sistemindeki kapillerlerin sıkı bağlantılar (tight junction) içermesidir. Bu sıkı bağlantılar nedeniyle vücudun diğer bölgelerinde 100 Å büyüklüğündeki moleküller kapillerleri geçebilirken, SSS'de 20 Å'nın üzerindeki geçememektedirler. Bu nedenle vankomisin gibi büyük moleküllerin geçişi olumsuz etkilenmektedir⁽⁹⁾. Yine önemli bir özellik SSS hücrelerinde vücudun diğer bölgelerindeki hücrelerde sıkça bulunan intrasitoplazmik pinositik veziküllerle madde taşıma olasılığının az olmasıdır^(2,6).

BOS'a geçişi etkileyen diğer bir özellik yağda çözünebilirliktir. Bu açıdan kinolonlar, rifamisinler ve metronidazol avantaj taşımaktadır. İyonize antibiyotikler de iyonize olmayanlara göre dezavantajlıdır. Yine SSS'deki kapillerlerdeki bazı pompalar penisilin-seftriakson gibi antibiyotiklerin geçişini arttırmaktadır. Buna karşı koroid pleksusta bulunan ve probenesit ile inhibe olan bazı pompalar ise ilaçları BOS'dan uzaklaştırmaktadır^(2,6).

Antibiyotiklerin proteinlere bağlanma oranları BOS'a geçişi etkileyen başka bir faktördür. Bu da proteine bağlanma oranı yüksek moleküller için dezavantaj yaratmaktadır^(2,6).

Tüm bu özelliklere bağlı olarak mevcut antibiyotiklerden farmakokinetik özellikleri tedavi için avantaj sağlayabilecek düzeyde olanlar seftriakson (% 1.5-7), seftazidim (% 14-45), sefepim (% 11.8), meropenem (% 10.7), metronidazol (% 42-90), rifampin (% 4-21), moksifloksasin (% 50) ve linezolid (% 60-70) olarak özetlenebilir^(1,2,6,8).

Farmakodinamik

Farmakodinamik hastaya antibiyotik veri-

lişinden sonra geçen zamana ve antibiyotiğin vücuttaki değişen konsantrasyonuna bağlı olarak infeksiyon bölgesinde gelişen etkiyi inceler. Farmakodinami parametrelerinin dayandığı ortak veri antibiyotiğin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeridir. Bu değere bağlı olarak farmakodinami çalışmalarının tümünde kullanılan üç değişken şunlardır^(2,6):

Serum antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı süre (T>MİK)

Serum maksimum konsantrasyonunun MİK'e oranı: (Tepe konsantrasyon/MİK, Cmax/MİK)

24 saatlik antibiyotik konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın MİK'e oranı (AUC/MİK).

Antibiyotikler bakteriyostatik ve bakterisidal olarak iki temel etki grubu altında incelenirse de çoğu antibiyotik düşük konsantrasyonda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonda bakterisidaldir. Bakterisidal etki ise iki temel PD parametre ile incelenebilir. Zamana bağlı ve konsantrasyona bağlı etki. Öte yandan her durumda bu etkinin değerlendirilebilmesi için MİK değerinin bilinmesi gerekir^(2,6).

Beta-laktamlar, makrolidler, klindamisin, tetrasiklinler, linezolid ve flukonazol zamana bağlı etki eden grupta yer alır. Bu grup antimikrobiyalarda maksimum öldürme MİK'in 4-5 katı düzeyde olur fakat bu konsantrasyonunun üzerine çıkılması öldürmeyi arttırmaz. Öte yandan bu antibiyotikler uygulanırken serum konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı süre (T>MİK) ne kadar uzunsa etkinlik o kadar uzun olur. İki doz arasındaki (T>MİK) sürenin % 40-50 ya da üzerinde olması gerekir. Antibiyotiklerin uzun infüzyonu zamana bağlı öldüren antibiyotiklere avantaj kazandırmaktadır^(2,4,6).

Aminoglikozit ve florokinolonlar ise konsantrasyona bağlı öldürme özelliğindedirler ve etkinlikleri 24 saatlik antibiyotik konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın MİK'e oranı (AUC/MİK) arttıkça artar. Bu gibi ajanların tek doz kullanılması kendilerine öldürme avantajı kazandırmaktadır^(2,4,6).

Meningit dışındaki infeksiyonlarda farmakodinamik özellikler göz önüne alınarak yapılmış tedavi değişiklikleriyle elde edilmiş

avantajlı sonuçlar mevcutsa da menenjit için eldeki veriler hayvan deneyleri ile sınırlıdır^(2,6,7).

Sonuç

Günümüzde menenjit tedavisinde seftriakson, linezolid, sefepim ve meropenem, güncel tedavi rehberlerinde kendilerine ön sıralarda yer bulmaktadır⁽³⁾. Bununla birlikte bu sıralamalarda özellikle farmakodinamik özellikler ile ilgili fazla klinik çalışma bulunmamakta, veriler daha çok hayvan çalışmalarından gelmektedir. Bu konuda klinikte üretilecek veriler konunun kanıtı dayalı tıp açısından daha sağlıklı zeminde ilerlemesi açısından önem taşıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alffenaar JW, van Altena R, Bökkerink HJ et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in cerebrospinal fluid and plasma in patients with tuberculous meningitis, *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1080-2.
2. Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(3):595-618.
3. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults, *Eur J Neurol* 2008;15(7):649-59.
4. Kayacan ÇB. Antimikrobiyal ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi" kitabında s:257-66, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul (2008).
5. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents, *Infect Dis Clin North Am* 2009;23(4):791-815.
6. Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 2009;23(4):925-43.
7. Nicasio AM, Eagye KJ, Nicolau DP et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia, *J Crit Care* 2010;25(1):69-77.
8. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection, *Ann Pharmacother* 2007;41(2):296-308.
9. Sipahi OR, Arda B, Yurtseven T et al. Vancomycin versus teicoplanin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) meningitis, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(5):412-5.