

Antibiyotik Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri: Rutin Tedavideki Yeri

Antibiotic Pharmacokinetic and Pharmacodynamics: The Role in Routine Therapy

Necdet Kuyucu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Bir antimikrobiyal ilacın farmakodinamikleri onun enfeksiyon yerindeki antimikrobiyal etkilerinin zaman içindeki seyrini belirleyen farmakokinetikleri ile ilişkilidir. İlaçların antimikrobiyal farmakokinetik etkilerinin anlaşılması doz açısından optimal doz rejimini ve doz aralığını belirlemek için çok daha rasyonel temel sağlar.

(*J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 5-9*)

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal, farmakokinetik, farmakodinamik, minimal inhibitör konsantrasyon

Summary

The pharmacodynamics of an antimicrobial drug relates its pharmacokinetics to the time course of the antimicrobial effects at the site of the infection. Knowledge of the drug's antimicrobial pharmacodynamic effects provides a more rational basis for determination of optimal dosing regimens in terms of the dose and the dosing interval.

(*J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 5-9*)

Key words: Antimicrobial, pharmacokinetic, pharmacodynamic, minimal inhibitory concentration

Giriş

Klinisyenler devamlı olarak kanıta dayalı tıp uygulamalarına konu olarak antibiyotiklerin ampirik kullanılmasının önlenmesini seçerler. Bu ampirik yaklaşım, özellikle çocuklarda antibiyotik dozu ve tedavi süresi için önerilerde çok açıktır. Çünkü yayınlanmış farmakokinetik ve farmakodinamik verilerin sadece küçük bir kısmı çocuklardan elde edilmiştir. Çocuklardan elde edilen veriler çocuk hastalarda kullanılan diğer sınıf ilaçlara göre antibiyotikler için çok daha bol ve iyi olmasına rağmen bu konuda çok daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Çocuklarda kullanılan ilaçlar için spesifik ve emin doz ve güvenilirlik verilerinin eksikliği çocuk yaş grubunda optimal doz rejimlerini tespit etmede hızlı davranmayı aksatmaya devam etmektedir. Maalesef çocuklarda ilaçların endikasyon dışı kullanımı pratik uygulamalarda zorunlu olarak devam etmektedir. Bu probleme en çarpıcı örnek en sık kullanılan antibiyotiklerden birisi olan ampicilin 12 yaş altında, özellikle yenidoğanlarda kullanımı için formal güvenilirlik ve etkinlik verilerinin olmaması verilebilir (1).

Antibiyotik reçete etme genelde fazlasıyla subjektiftir. Son 30 yıldır klinisyenler antibiyotiklerin performansını nasıl optimize edebileceklerini anlamaya çalışmaktadır. Bu sürede klinisyenler insanlarda ilaçların nasıl davranacağını tanımlamada yararlı bir araç olan farmakokinetik ve antibiyotik reçete

etmeyi çok daha objektif hale getiren, bakteri ve antibiyotik arasındaki etkileşimin anlaşılmasına aracılık eden farmakodinamik ilimine daha fazla ilgi duymaya başlamıştır (2).

Son on yıldır araştırmacılar sonuçları tahmin ettirebilen muhtemel farmakodinamikleri ve antibiyotik rejiminin başarılı olup olmayacağını gösteren kantitatif değerleri belirlemeyi başarmışlardır. Bir antimikrobiyal ilacın farmakodinamiği onun enfeksiyon yerindeki antimikrobiyal etkilerinin zaman içindeki seyrini gösteren farmakokinetiği ile ilişkilidir. İlacın antimikrobiyal farmakodinamik etkilerinin bilinmesi (örn., bakterisidal ve postantibiyotik etkinin kapsamı ve hızı gibi) minimal inhibitör konsantrasyonun (MIK) ve minimal bakterisidal konsantrasyonun (MBK) üzerindeki ilaç miktarı için gerekli optimal doz rejimini ve doz aralığını belirlemede çok daha mantıklı bir temel sağlar (3).

Farmakokinetik

Farmakokinetik alındıktan sonra ilacın absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonunun sonucu olarak vücut sıvılarında ilaç seviyelerinin zaman içindeki seyrini tanımlar.

Absorpsiyon

Antimikrobiyal ilaçların çoğu ya intravenöz (IV) ya da oral yolla verilir. Absorpsiyonu en iyi sistemik sirkülasyona ulaşan ilaç dozunun oranı olarak bilinen bio-

Geliş Tarihi: 16.02.2011
Kabul Tarihi: 14.03.2011

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Dr. Necdet Kuyucu
Mersin Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
Tel.: +90 324 337 43 00
E-posta:
nkuyucu@mersin.edu.tr

yararlanım tanımlar. Bütün doz IV yolla verildiğinde bioyararlanım %100'dür. IV yolla verildiğinde ilaç dağılımı infüzyon tamamlandığında tamdır ve zirve plazma seviyesine ulaşılır. Zirve plazma ilaç düzeyinin yüksekliği IV infüzyon hızı, dozun miktarı, ilacın dağılım volümünün büyüklüğü ve eliminasyon hızı ile belirlenir. Zirve plazma seviyesi ilacın bolus verilmesinden sonra en yüksektir. Bu nedenle ağır enfeksiyonlu hastalarda hızlı IV infüzyon bir an evvel antimikrobiyal etkinin başlaması için tercih edilen bir yoldur. Ancak bolus infüzyonun kullanımını konsantrasyonla ilişkili ilaç toksisitesi (ör.red-man sendromu gibi) kısıtlar. Ayrıca bolus infüzyonda ilaç az miktarda sıvı ile dilüe edildiğinden yüksek ilaç konsantrasyonu verilen vende irritasyona (flebit) ve ağrıya yol açabilir. Örneğin flebite yol açması nedeniyle quinupristin/dalfopristin santral venöz kateterle infüze edilmelidir (1,3).

Az sayıda antibakteriyel ajan oral verildiğinde mükemmel bioyararlanıma sahiptir. Örneğin fluoroquinolones, metronidazole, tetracycline, minocycline, doxycycline, linezolid, ve trimethoprim-sulfamethoxazole çok iyi absorbe olan ilaçlardır. Bu ilaçların IV ve oral kullanımları, zirve plazma düzeyinin geç oluşması ve IV infüzyonda daha yüksek olması dışında benzer sonuçlara sebep olur. Oral verildikten sonra Penisilin-G'nin bioyararlanımı gastrik asitte parçalandığı için düşüktür (< %30). Penisilin-V asitte dayanıklı olduğundan bioyararlanımı penisilin-G'ye göre daha iyidir (%60-70). Amoksilin'in bioyararlanımı %74-92, ampisilin ise %30-50 dir (3).

Cefaclor, cefadroxil, cefprozil, cephalixin, ceftibuten, ve loracarbef gibi oral sefalosporinlerin çoğu asit dayanıklıdır ve yüksek bioyararlanıma sahiptir (%80-95), oysa cefixime'in bioyararlanımı düşüktür (%40-50) (3).

Absorbsiyon Üzerine Gıdaların Etkisi

Genellikle ilaçlar mideden daha iyi, geniş yüzeyalanına sahip olması nedeniyle ince bağırsaklardan emilir. Bu nedenle midenin hızlı boşalması erken ve yüksek plazma ilaç konsantrasyonuna sebep olur. Mide boşalmasını geciktiren, özellikle yağlı yiyecekler normal yada düşük bioyararlanımla gecikmiş ve düşük plazma ilaç konsantrasyonuna yol açar. Ayrıca yemekler mide asit salgısını artıracığından asitte dayanıklı olmayan ilaçlarında (penisilin G gibi) yıkılmasına neden olur. Penisilin V aç iken verildiğinde daha iyi absorbe olurken, amoksilin için açlık veya tokluk absorpsiyonunu etkilemez. Klavulanate öğün arasında verildiğinde daha iyi absorbe olduğundan amoksilin-klavulanat öğünlerle verilmelidir (1).

Eritromisin ve azitromisin bioyararlanımı düşüktür (~%40) ve gıda varlığında ayrıca bioyararlanımı daha da düşer. Bu nedenle bu ilaçlar aç karnına verilmelidir. Klaritromisin'in bioyararlanımı daha iyidir (%50) ve gıdalla birlikte veya aç karnına verilebilir. Gıdalar fluoroquinolones, metronidazole, minocycline, doxycycline, linezolid, and trimethoprim-sulfamethoxazole'un bioyararlanımını etkilemez. Gıdalar cefaclor, loracarbef ve ceftibuten'in bioyararlanımını azaltırken cephalixin, cefadroxil, cefprozil ve cefixime'i etkilemez (3,4).

İlaçların çoğu intestinal mukozadan pasif diffüzyonla absorbe olur, dolayısı ile ilacın lipofilik yapısı bu absorpsiyonu artırır. Bu amaçla bazı oral sefalosporinler esterifiedir (ör.,cefuroxime axetil, cefpodoxime proxetil ve cefditoren pivoxil) ve artmış lipit solubilitesine sahiptir. Bu öncü ilaçlar intestinal absorpsiyondan sonra esteraz'lar tarafından aktif metabolite dönüştürülür. Bu ilaçların bioyararlanımı kısmen düşüktür (%25-50) ve gıdalarla birlikte alınarak artırılabilir (3,4).

İlaç etkileşimleri oral verildikten sonra absorpsiyonu değiştirebilir. Örneğin anti asitlerin içinde bulunan aliminyum, magnezyum ve kalsiyum gibi multivalan katyonlar kinolonlar ve tetrasiklinlerle şelasyon yaparak bu antimikrobiallerin intestinal absorpsiyonunu azaltabilir. Yüksek bioyararlanımı olan ajanların oral absorpsiyonunu hipotansiyonla ilişkili yetersiz dolanım bozabilir. Gastrointestinal absorpsiyon genellikle sepsise eşlik eden ileus, kolit, bağırsak iskemisi ve gastrik pH'daki değişikliklerle değişebilir (3,4).

İlacın oral verilmesinden sonra ilacın absorbe edilerek plazmaya girme hızı ile plazmadan dağılım ve eliminasyon yolu ile kaybolması eşittir. IV veriliyorsa IV infüzyon tamamlandığında ilaç maksimum konsantrasyona (Cmax) ulaşır, bu durumda dağılım ve eliminasyon hızı ilaç absorpsiyon hızından fazladır ve plazma konsantrasyonu minimal konsantrasyona doğru azalmaya başlar. Plazma konsantrasyonunun altındaki alana karşı zaman eğrisi; (AUC= "area under the curve") bütün doz aralığı esnasında ilaca maruz kalma süresini gösterir (3).

Dağılım

Dağılım, ilacın intravasküler sahadan ekstravasküler sahaya difüzyonudur ve en iyi şekilde ilacın dağılım volümü olarak tanımlanır. Dağılım volümü ilacın çözündüğü vücut sıvı volümüdür ve ilaç konsantrasyonunun önemli bir belirteçidir. Santral dağılım volümü (Vc) ilacın verildiğinde ilk olarak dağıldığı hipotetik volümdür. Bu kompartman kan damarlarında plazma ve kanla yüksek oranda perfüze dokulardaki sıvılar olarak düşünülebilir. Vc matematiksel olarak verilen dozun bolus IV infüzyon sonundaki zirve plazma seviyesine bölünmesi olarak tanımlanır (Vc = doz/zirve plazma düzeyi). Bütün ilaçlar ilk olarak doku dağılım volümü (Vt) olarak bilinen daha fazla periferik volüme dağılmadan önce küçük bir Vc dağılırlar. Vc ve Vt birlikte görünen dağılım volümünü (Vd) oluşturur. Vd vücuttaki ilacın tümünü hesaplayabilmek için gerekli sıvı volümünü tanımlamak için kullanılan hipotetik bir parametredir ve değeri anatomik vücut sıvı kompartmanlarına karşılık gelir. Ancak gerçekte farklı anatomik kompartmanları ifade etmez. Çünkü Vd'nin natürü farazi olduğundan görünen volüm olarak ifade edilir (3).

En büyük vücut sıvı kompartmanı intraselüler kompartmandır. Ekstraselüler kompartman intersitisiyel kompartman ve plazmadan oluşur. Bu sıvı kompartmanlarının vücut ağırlığına göre oranları yaş, cins ve adipoz doku miktarına göre değişir. Total vücut sıvısı kuru vücut ağırlığının %60-%70'ini (0.6-0.7 L/kg) (yenidoğanlarda %80) oluşturur. Yağ dokusu kas dokusuna göre daha az sıvı içerir. Bu nedenle obez kimseler kaslı kimselere göre oransal olarak daha az sıvıya sahiptir. Dağılım volümünün (Vd) yaklaşık 0.06 L/kg plazmaya, 0.2 L/kg ekstraselüler sıvı kompartmanına ve 0.4 L/kg kısımda intraselüler kompartmana karşılık gelir. Eğer dağılım volümü total vücut sıvısından fazla ise (>0.6 L/kg) ilaç muhtemelen belli dokuların intraselüeller sıvısında birikiyor demektir. Örneğin daptomisin veya seftriakson dağılım volümü plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıklarından plazma volümleri benzer. Çünkü ilaç kapillerlerden dışarıya kolayca difüze olamayan büyük moleküler kompleks oluşturur. Diğer beta-laktamların çoğu ve aminoglikozidlerin dağılım volümü plazma proteinlerine az oranda bağlandıklarından ekstraselüler sıvı kompartmanına karşılık gelir. Vankomisin Vd vücutta dağılımı büyük oranda değiştiğinden değişiktir (0.4-1 L/kg). Standart dozlarda serum konsantrasyonunda önemli derecede değişiklik görülebilir. Quinupristin/dalfopristin, tigecy-

cline, rifampin, clindamycin, metronidazole, trimethoprim, erythromycin, clarithromycin, tetracyclinler, linezolid ve fluoroquinolonların Vdtotal vücut sıvısına (≥ 0.6 L/kg) eşittir veya daha fazladır. Azithromycin'in Vd 32 L/kg dan daha fazladır (total vücut sıvısından >50 kat), bu ilacın dokularda biriktiğini düşündürür (3,5).

Yüksek total vücut sıvısına sahip hastalarda (ör., siroz, konjestif kalp yetmezliği gibi) verilen ilaçların dağılım volümü beklenenden daha fazladır ve plazma ilaç seviyesi daha düşüktür. Sepsis ve ateş tek başlarına ilaçların dağılım volümünü artırır. Çoğu enfeksiyon yeri ekstravaskülerdir ve bu enfeksiyonların tedavisi için antimikrobiyal ajanların intravasküler alan dışına çıkması gerekir. İlacın bunu sağlayabilmesi doku ile ilişkili faktörlere (doku perfüzyonuna, dokudaki vasküler sahanın yüzey alanına, vasküler yatağın özellikleri gibi) ve ilaçla ilişkili faktörlere (ilacın lipit solubilitesi, moleküler büyüklüğü, proteinlere bağlanma özelliği gibi) bağlıdır (6).

Perfüzyon oranı kalb, böbrek, karaciğer ve beyin gibi organlarda çok fazla olduğundan bu organlarda ilaç konsantrasyonu çok hızla artar. Komorbid durumların (büyük veya küçük periferik damar hasatalığı gibi) sonucu olarak yetersiz perfüzyon ilaç dağılımını bozar ve enfekte dokuda yetersiz ilaç konsantrasyonuna neden olur (3).

İlaçların çoğu biyolojik membranlardan pasif difüzyonla geçer. Difüzyonu gerçekleştiren membranın iki tarafı arasındaki gradient farkıdır. Kapiller vücudun büyük kısmında fenestrasyonlara (kapileri döşeyen endotel arasında porların olması) sahiptir. Bu porlar ilaçların çoğunun intersitisiyel mesafe içine hızla difüzyonuna müsaade eder. Oysa göz, beyin, prostat gibi organlarda endotel aralarında porlar olmaksızın sıkı bir şekilde birleşmiştir. Buralarda ilaçlar endotelden geçerek difüze olduğundan yağda eriyebilirlik gibi antimikrobiyal ajanın kimyasal özelliği önemli rol oynar. Beta-laktam antibiyotikler ve aminoglikozidler lipit solubilitesi düşük hidrofilik ajanlardır. Dolayısı ile bakteriyel menenjitin beta-laktamlarla tedavisi sırasında bu dezavantaj doz artırılarak veya göz enfeksiyonlarında ilaçların göz içerisine direkt verilmesi ile aşılmaya çalışılır (7,8).

Intersitisiyel sıvıdaki ilaç seviyesi plazma proteinlerine bağlanmayan ilaç seviyesi ile direkt olarak ilişkilidir. Beta-laktam antibiyotiklerin plazma proteinlerine bağlanma oranları değişiktir. Bu nedenle de çok farklı total plazma ilaç seviyeleri ile, intersitisiyel sıvıdaki serbest ilaç seviyeleri serbest plazma ilaç seviyesine benzer şekilde doz ayarlamaları ile başarılıdır. Vankomisin plazma proteinlerine %50 ve daha az bağlanmasına rağmen epiteli örten sıvıya penetrasyonu değişir (0.4-8.1 mg/L). Kan epiteli örten sıvı penetrasyon oranı 6:1'dir. Oysa penetrasyon inflamasyon varlığında daha yüksektir (9,10).

Sadece serbest ilaç mikroorganizmalara karşı aktiftir. Bu yüzden yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanan ilaçlar yüksek oranda total plazma seviyesine ulaşmasına rağmen serbest ilaç miktarı patojen için gerekli MİK'in altında olabilir. Bu da ilacın daha yüksek dozda verilmesini gerektirir (ör., cefonicid). Bunun klinik önemi bir patojene invitro hassas çıkan antibiyotiğin yüksek oranda proteinlere bağlanması nedeniyle invivo etkisinin olmamasıdır (11).

İlaç enfeksiyon yerine ulaştıktan sonra lokal faktörler ilacın antibakteriyel etkinliğini göstermesinde etkilidir. Örneğin aminoglikozidler ve eritromisin, abse gibi asidik ortamlarda aktiviteleri azalır. Yine aminoglikozidler anaerobik çevrelerde fakültatif organizmalara karşı daha az aktiftir. Çünkü bakteri hücresinin

içine aminoglikozidlerin girişi oksijen bağımlı reaksiyonla gerçekleşir (12). Ortamda betlaktamları inaktive eden beta-laktamazların olması yine aktivitenin azalmasına neden olur. Ayrıca organizma popülasyonunun yoğun olduğu abse gibi yerlerde büyüme yavaş olduğundan ve antibiyotikler bölünen hücrelere karşı etkili olduğundan bu şartlarda daha az etkilidir (13). Enfeksiyon yerinde yabancı cismin olması, organizmayı koruyacak biofilm oluşumuna yol açacağından antimikrobiyal ajanın penetrasyonunu azaltır. İntraselüler patojenlere (salmonella klamidya ve mikobakteri gibi) antimikrobiyal ilaçların etki edebilmesi için bu alanlarda yeterli konsantrasyona ulaşmalı ve bu patojenler tarafından doldurulan intraselüler mesafede yeterince aktivite gösterebilmelidir. Klindamisin ve linezolid hücre içine aktif olarak transport edilir, ancak ilaçlar aynı şekilde aktif olarak hücre dışına transport edilir. Sonuçta hücre içi ve dışı denge oluşur. Hücre içindeki lokal faktörler (pH, enzimatik aktivite gibi) tıpkı intersitisiyel mesafede olduğu gibi ilacın aktivitesi üzerine etkilidir (14-17).

Zayıf bazik ilaçlar ekstraselüler sıvının pH'ında iyonize olmazlar. Rölatif olarak lipit solubil, un-iyonize parçalar hücre membranından geçerek sitoplazma ve daha sonra lizozom içine kolayca difüze olurlar. Lizozom içindeki rölatif düşük pH'da zayıf bazlar iyonize olur. Hidrofilik, iyonize parçacıklar dışarıya difüze olamaz (lizozom içinde haps olur "ion trapping"). Bu seneryo azitromisinin lizozom içinde plazmaya göre 100 kat daha fazla konsantrasyona ulaşmasını açıklar (3).

Eliminasyon

Bir ilaç IV yada oral verildikten sonra bir zirve plazma ilaç seviyesine ulaşır ve daha sonra dağılım ve eliminasyonun sonucu olarak plazma seviyesinde azalma başlar. İlaçlar değişmeden veya metabolitlerine dönüşerek (esas olarak karaciğerde) böbrekler, karaciğer ve bağırsak gibi ekskretuar organlar tarafından idrar veya feçesle vücuttan elimine edilir. Böbreklerden ilaçların ekskresyonu başlıca üç yolla gerçekleşir: glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve pasif tübüler reabsorbsiyon. Çoğu beta-laktamlar, aminoglikozidler, tetrasiklinler, vankomisin, daptomisin ve sulfonamidler glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon veya her iki yolla böbreklerden ekskrete edilir. Ancak protein bağlı olmayan serbest ilaç kısmı glomerüler filtrasyondan geçer (3).

İlaçlar hızlı IV verildikten sonra plazma ilaç seviyesindeki azalma bifaziktir. Başlangıç fazındaki yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) (alfa fazı =af) esas olarak ilacın dağılımını ifade ederken, ikinci fazdaki $T_{1/2}$ (beta fazı=bf) ilacın vücuttan eliminasyonuna karşılık gelir. Örneğin vankomisin'in alfa fazı 30 dakika- bir saat iken, beta fazı $T_{1/2}$ 6-12 saattir. $T_{1/2}$ olarak genellikle bf kastedilir. Herhangi bir ilaç dozunun % 94'ü dört bf $T_{1/2}$ 'de ve yaklaşık % 99'u 6.6 bf $T_{1/2}$ 'de elimine edilir. Eğer ilaç 4-5 bf $T_{1/2}$ 'den daha fazla sürede doze edilirse ilaç konsantrasyonu bir sonraki dozdan evvel hemen hemen sıfıra düşer. Oysa ilaç dört bf $T_{1/2}$ 'den daha az sürede doze edilirse ilaç birikmeye başlar ve her bir sonraki dozdan sonra gittikçe konsantrasyonu yükselerek yaklaşık dört bf $T_{1/2}$ 'den sonra kararlı seviye (steady state) ulaşır. Daha sonrada her bir doz aralığı esnasında ilaç verilme miktarı ekskrete edilen ilaç miktarını replase eder. Devamlı IV infüzyonla kararlı seviye oluşuncaya kadar plazma ilaç seviyesi artar ve yaklaşık dört bf $T_{1/2}$ 'de kararlı seviye oluşur (3,4).

Böbrek veya karaciğer fonksiyonları azalmış kişilerde ilacın normal dozunun verilmesi eğer doz veya doz aralığı değiştirilmezse ilacın birikmesine sebep olarak toksik istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Kreatin klerensi normalin %30 veya daha az olan kişilerde toksik etkilere kaçınmak için ilacın doz aralığı veya verilen doz azaltılması şeklinde değişiklik yapılmalıdır. Konsantrasyona bağımlı farmakodinami gösteren ilaçlarda doz aralığını uzatmak uygun iken zamana bağımlı farmakodinamik etki gösteren ilaçlarda dozu azalmak daha uygundur. Böbrek fonksiyon bozukluğunda klinikte kullanılabilir rehberler mevcut iken karaciğer fonksiyon bozukluklarında karaciğerden ekskrete veya metabolize edilen ilaçlar için kolayca klinik olarak uygulanabilir rehberler maalesef yoktur. Ağır karaciğer hastalıklarında eritromisin, metranidazol, klo-ramfenikol ve klindamisin gibi ilaçların dozları azaltılması önerilmekle birlikte birçok antimikrobiyal ilaç için kullanılabilecek bir rehber yoktur (18).

Farmakodinamik

Bakterisidal bir ilacın bir dozundan sonra bakteri sayısı ilacın proteine bağlı olmayan kısmı minimal bakterisidal konsantrasyonundan (MBK) fazla olduğu zaman ilaç etkisi ve konakçı defansının sonucu olarak doz aralığının erken dönemlerinde azalır. Proteine bağlı olmayan ilaç kısmı MBK'dan daha az, ancak minimal inhibitör konsantrasyondan (MIK) fazla ise bakteri sayısı değişmeden kalır veya konakçı defansı nedeniyle azalır. Bakteriostatik ilaçlar için ilaç seviyesi MIK'dan fazla iken bakteri sayısı sadece konakçı defansı nedeniyle azalır. Sonuç olarak proteine bağlı olmayan ilaç seviyesi MIK'dan da az olduğunda direngen antibakteriyel etki çeşitli nedenlere bağlı olarak sürebilir. Birincisi bakteri antibakteriyel ajana kısa süre maruz kaldıktan sonra konakçı defansı olamasa bile büyümesinin direngen süpresyonu postantibiyotik etkiye (PAE) bağlı olabilir. İkincisi antibiyotikle karşılaşmadan sonra, organizma antibiyotikle karşılaşmamış organizmaya göre fagositlerin antibakteriyel etkilerine çok daha hassastır. Bu postantibiyotik lökosit etkisi (PALE) olarak adlandırılır. Üçüncüsü MIK'dan daha az ilaç konsantrasyonu bakteri morfolojisini değiştirir ve bakteri büyüme hızı yavaşlar. Bakteri hücre morfolojisini değiştiren minimal ilaç konsantrasyonu minimal antibakteriyel konsantrasyon (MAK) olarak adlandırılır. Sonuç olarak rezidüel ilaç etkisi zayıflar ve kalan bakteriler tekrar çoğalmaya başlar. Sonraki dozdan önce tekrar çoğalmanın boyutu organizmanın iki kata ulaşma zamanına, enfekte dokudaki mevcut besleyicilere ve konakçı defansının yeterliliğine bağlıdır (1,3,4).

Antimikrobiyal ilaçlar bakteri klerensindeki etkinliğini gösteren farmakodinamik özelliklerine göre üç gruba ayrılır (19). Birinci grupta esas olarak zamana bağımlı bakterisidal aktivite gösteren ilaçlar (ör., beta-laktam antibiyotikler, vankomisin) bulunur. MIK üzerindeki ilaç konsantrasyonları bakterisidal etkiye minimal katkıda bulunur. Bu ilaçlar kısmen yavaş bakterisidal etkiye sahiptir ve maksimal öldürme noktasının (MIK'nun yaklaşık dört katı) üzerindeki konsantrasyonların bakterisidal aktivitesinin artışına çok az katkısı vardır. Bu ilaçların gram pozitif kok'lar üzerine kısa, gram negatif basiller üzerine hiç veya çok kısa PAE vardır (bir beta-laktam olan karbapenemler çeşitli gram negatif basillere karşı PAE sahiptir). Doz aralığında MIK üzerindeki ilaç seviyesinin süresi ve ilaç verilme sıklığı bu ilaçlar için önemlidir. Kısa doz aralıkları MIK üzerindeki ilaç seviyesi süresini artırır.

Yüksek konsantrasyonlarda öldürme hızında azalma olarak tanımlanan bakterisidal aktivitenin paradoksik paterninden ("Eagle etkisi") bahsedilse, doz artırılması ile, MIK üzerindeki ilaç seviyesi süresini artırma ve zaman ve ilaç konsantrasyonunun eşdeğişimine neden olan serumda maksimal seviyeye (Cmax) ulaşmak hariç yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşmanın bir avantajı yoktur.

İkinci grup konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki ve uzun PAE gösteren ilaçları (ör., aminoglikozidler, kinolonlar, daptomisin, kolistin, metranidazol, azitromisin ve ketolidler) içerir. Bu ilaçlarda hem sidal etkinin hızı hem de PAE'nin süresi geniş konsantrasyon aralığında konsantrasyona bağımlıdır. Sonuç olarak bu ilaçların etkinliğini doz sıklığından ziyade ilaç miktarı (Cmax, AUC/MIK bazında) belirler.

Üçüncü grup esas olarak bakteriostatik ve orta derecede PAE sahip ilaçları (ör., makrolidler, klindamisin, quinupristin/dalfopristin gibi streptograminler tetrasiklinler, tigesiklin ve linezolid) içerir. Uzun PAE nedeniyle bu ilaçların etkinliği daha az zaman ile, daha çok MIK dan fazla AUC tarafından belirlenir.

Sonuç olarak, farmakodinamikler hastalarda ilaç etkinliğini tahmin etmede kullanılır ve optimal doz rejimini belirlemede gerçek bilgi sağlar. Zaman bağımlı ilaçlar için, doz aralığının %40-50'inde devam eden minimal serum serbest ilaç konsantrasyonu etkinliği gösteren önemli bir parametredir ve verilen doz rejiminden sonra zirve serum serbest ilaç seviyesi ve ilacın serum $T_{1/2}$ bilirse bu parametre belirlenebilir. Bu konsantrasyon zamana bağlı ilaçlar için kesim noktasıdır. Eğer bazı patojenlere karşı etkili ilaç MIK kesim noktasından daha az ise bu ilaç klinik olarak yararlı olması muhtemeldir. Oysa kesim noktasından daha yüksek bir konsantrasyon gerekli ise ilaç yararlı olamaz (3).

Konsantrasyon bağımlı ilaçlar için pnömokokal enfeksiyonların başarılı bir tedavisi için kinolon ve azitromisin için 24 saatlik serbest ilaç AUC/MIK oranı 25-35 olması gerekirken, gram negatif basillerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi için 24 saatlik serbest ilaç AUC/MIK oranı 100-125'den fazla olmalı veya serbest ilaç/MIK oranı 8-10'dan yüksek olmalıdır (3).

Kaynaklar

1. Neely MN, Reed MD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic basis of optimal antibiotic dosing. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds) Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2003; 1443-54.
2. Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, et al. What Do We Really Know About Antibiotic Pharmacodynamics? Pharmacotherapy 2001; 21: 302-18.
3. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. Infect Dis Clin N Am 2009; 23: 791-815.
4. Drusano GL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials. Clin Infect Dis 2007; 45: 89-95.
5. Meagher AK, Ambrose PG, Graseala TH, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycylcycline antimicrobial agent. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 165-71.
6. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, et al. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. Intensive Care Med 2002; 28: 936-42.
7. Leeming JP. Treatment of ocular infections with topical antibacterials. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 351-60.
8. Smith A, Pennefather PM, Kaye SB, et al. Fluoroquinolones: place in ocular therapy. Drugs 2001; 61: 747-61.
9. Tan JS, Salstrom SJ. Levels of carbenicillin, ticarcillin, cephalothin, cefazolin, cefamandole, gentamicin, tobramycin, and amikacin in

- human serum and interstitial fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 698-700.
10. Lamer C, de Beco V, Soler P, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 281-6.
 11. Chambers HF, Mills J, Drake TA, et al. Failure of a once-daily regimen of cefonicid for treatment of endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 870-4.
 12. Bryan LE, Van den Elzen HM. Streptomycin accumulation in susceptible and resistant strains of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 9: 928-38.
 13. Neu HC. General concepts on the chemotherapy of infectious diseases. *Med Clin North Am* 1987; 71: 1051-64.
 14. Quie PG, Belani KK. Coagulase-negative staphylococcal adherence and persistence. *J Infect Dis* 1987; 156: 543-7.
 15. Carryn S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, et al. Comparative intracellular (THP-1 macrophage) and extracellular activities of beta-lactams, azithromycin, gentamicin, and fluoroquinolones against *Listeria monocytogenes* at clinically relevant concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2095-103.
 16. Carryn S, Chanteux H, Seral C et al. Intracellular pharmacodynamics of antibiotics. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 615-34.
 17. Van Bambeke F, Michot JM, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps in eukaryotic cells: occurrence and impact on antibiotic cellular pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1067-77.
 18. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Saf* 1997; 17: 47-73.
 19. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antimicrobials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-502.