

BİR FARMAKODİNAMİK PARAMETRE OLARAK POSTANTİBİYOTİK ETKİNİN KLİNİK KULLANIMDAKİ YERİ*

A. Alev GERÇEKER

As a pharmacodynamic parameter the relevance of postantibiotic effect to clinical practice.

Antibiyotiklerin keşfedildiği günden beri yapılan araştırmaların önemli bir kısmı etki spektrumu daha geniş, aktivitesi daha güçlü yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi üzerine olmuş; var olan antibiyotiklerin etkinliklerini arttırmak için daha iyi uygulama yollarının araştırılmasına yönelik incelemelere ise fazla ilgi duyulmamıştır. Oysa ki, diğer kemoterapötik ajanlarla olan tedavilerden farklı olarak, antibiyotik tedavisinde ilacın bağlandığı reseptörler, hastadan izole edilebilen ve laboratuvarlarda in-vitro koşullarda çalışma imkanı veren canlı mikroorganizmalardır. Bu da, yüksek maliyetinden, uzun sürede alınan sonuçlarından, az sayıda kullanılan deneklerinden ve etik zorunluluklarından dolayı deney hayvanında ve insanda uygulanması güç olan in-vivo çalışmalara temel oluşturacak ön bilgilerin elde edilmesine büyük kolaylık sağlamaktadır. İlaç endüstrisinin araştırmaları sonucunda kullanıma yeni antibiyotikler katıldıkça, etkinliğin yanı sıra maliyet, toksisite ve tedavi sırasında gelişen dirençle ilgili sorunların çözümü ancak en ideal doz rejiminin saptanmasıyla mümkün olabilmektedir. Kullanıma yeni giren, daha önemlisi var olan antibiyotiklerden en iyi şekilde yararlanmak için ideal tedavi rejimlerinin saptanması görevini ise hastane veya üniversitelerdeki hekim ve eczacılardan oluşan araştırma grupları üstlenmektedir.

Farmakodinamik parametreler: Antimikrobik aktivitenin ölçütleri

Antibiyotiklerin konak ve mikroorganizmayla olan ilişkisini ve buna bağlı olarak uygulanan dozun stratejisini belirleyen parametreler iki farklı grupta toplanmaktadır. Bunlardan konağın antibiyotiğe etkisini inceleyen farmakokinetik, antibiyotiğin absorpsiyonu, dağılımı, metabolize edilmesi ve atılımı gibi faktörleri içine alır. Bu faktörler uygulanan doz rejimine bağlı olarak antibiyotiğin serum ve dokularda değişen konsantrasyonlarını belirler. Ölçülebilen farmakokinetik parametreler ise, antibiyotiğin doruk konsantrasyonu (C_{max}), doruk konsantrasyona erişmek için geçen süre (T_{max}), yarılanma süresi ($t_{1/2}$) ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alanın yüzölçümüdür (area under curve, AUC). Antibiyotiklerin doku ve vücut sıvılarından konsantrasyonlarının ölçümü kolay olduğundan, farmakokinetik prensiplerin yanı sıra infeksiyon etkeni olan bakterinin minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) saptanması, son 30 yılda uygulanan doz rejimlerinin oluşturulmasında belirleyici bir etkisi

olmuştur (20, 26).

Diğer taraftan, antibiyotiğin konağa etkisini inceleyen farmakodinamik, antibiyotiğin farmakolojik ve toksikolojik etkisinin yanı sıra mikroorganizma üzerindeki etkisini de içine alır. Farmakokinetik ve farmakodinamikler arasındaki ilişki antibiyotiğin zamana bağlı olarak infeksiyon yerinde gösterdiği antimikrobik aktiviteyi belirler (9). Bu da, günümüzde hedeflenen antibiyotik tedavisinin esasını oluşturur; yani, infeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonunun optimal süre boyunca yeterli konsantrasyonda tutulmasını sağlayarak, dirençli suşların seçilme riskini azaltırken infeksiyon etkeninin tamamıyla ortadan kaldırılmasıdır. Ölçülebilen başlıca farmakodinamik parametreler ise 24 saatlik doz periyodunda oluşan konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alanın bakterinin MİK değerine oranı ($AUC_{0-24}:MİK$), antibiyotiğin serumda ulaştığı doruk konsantrasyonunun MİK değerine oranı ($C_{max}:MİK$) ve antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üzerine kaldığı süre ($T>MİK$). Son 10 yılda ideal doz rejimlerinin oluşturulmasında, hatta yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde farmakodinamik parametrelerin önemi anlaşılmış bu konudaki araştırmalara ağırlık verilmiştir (23).

Antibiyotiklerin gösterdiği farmakodinamikler bakterisidal aktivite ve kalıcı baskılayıcı etkiden oluşur. Bakterisidal aktivitelere göre antibiyotikler konsantrasyona -veya zamana- bağımlı olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar. Konsantrasyona-bağımlı antibiyotikler konsantrasyonlarının arttığı ölçüde daha fazla ve daha uzun süre boyunca öldürücü etkilerini gösterirler; klinik ve bakteriyolojik sonuçlarıyla uygunluk gösteren başlıca parametreler $AUC_{0-24}:MİK$ veya $C_{max}:MİK$ 'dir. Zamana-bağımlı olanlarda ise, antibiyotik bir kez uygun eşik konsantrasyonuna ulaştıktan sonra, ne daha fazla ne de daha hızlı öldürücü etki gösterir, yani oluşturdukları bakterisidal etki daha çok maruz kalınan süreye bağımlıdır ve bu etkiyi en iyi şekilde ifade eden parametre $T>MİK$ 'dir. Genellikle aminoglikozitler, fluorokinolonlar ve metronidazol (anaeroplara karşı) konsantrasyona-bağımlı antibiyotikleri temsil ederken; vankomisin, klindamisin, makrolidler (azitromisin hariç) ve β -laktamlar zamana-bağımlı olarak öldürücü etki gösteren grubun içerisinde yer alırlar (9, 23).

* 17. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde "Akılcı antibiyotik kullanımında eczacıların sorumluluğu" kursunda sunulmuştur (26-30 Mayıs 2002, Antalya). İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beyazıt, İstanbul.

Oluşturdukları bakterisidal aktivitenin yanı sıra, ideal doz rejimlerinin saptanmasında önemli bir yer tutan diğer farmakodinamik parametreler ise, mikroorganizmanın antibiyotikle kısa süreli temasından sonra devam eden baskılayıcı etkileridir. Bu kalıcı baskılayıcı etkilerin başlıcaları postantibiyotik etki (PAE), postantibiyotik sub-MİK etki (PA-SME) ve lökosit aktivitesini arttıran postantibiyotik etkidir (postantibiotic leukocyte enhancement, PALE) (10,33,34). Yazının konusu PAE olduğundan daha çok bu etkinin üzerinde durulacaktır.

Postantibiyotik etki

Mikroorganizmaların antibiyotiklerle kısa bir süre karşılaştıktan sonra oluşan üremedeki kalıcı baskılayıcı etki aslında penisilin keşfedildiği günden beri biliniyordu ve ilk olarak Bigger (4) tarafından 1944'te gözlenmiştir. Birkaç yıl sonra ise Parker ve Luse (35) yapmış oldukları bir çalışmada, penisilin G ile 5-30 dakika maruz bıraktıkları stafilokokları antibiyotiksiz bir ortama aktardıklarında, bakterilerin ancak 1-3 saat sonra normal üreme hızına ulaştıklarını göstermişlerdir. Penisilinle görülen bu kalıcı baskılayıcı etki veya bir diğer deyişle "nekahat periyodu" in-vitro ve in-vivo deneylerle Eagle ve ark. (12,13) tarafından da saptanmış ve diğer Gram pozitif koklarla gösterilmiştir. Ancak bu etkinin Gram negatif bakterileri, hatta penisilinden sonra keşfedilen antibiyotikleri de içine alabileceği 1970'li yılların sonunda fark edilmiştir (6,32).

PAE'nin tayin edilmesi amacıyla kullanılan deneyler, antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırılmasından sonra antibiyotiğe maruz kalan ile antibiyotiğin uygulanmadığı kontroldeki mikroorganizmaların üreme kinetikleri arasında görülen farkın karşılaştırılması esasına dayanır. İn-vitro koşullarda yapılan bu deneylerde antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırılması ve üreme kinetiklerinin incelenmesi amacıyla farklı yöntemler uygulanmaktadır.

Antibiyotiğin ortamdan hızla uzaklaştırılması için kullanılan en yaygın yöntemler arasında bakterinin birkaç kez santrifüjle çöktürülerek yıkanmasından sonra antibiyotiksiz besiyerinde tekrar süspansiyon haline getirilmesi (6,19,25,34), kültürün yüz veya bin kez sulandırılarak antibiyotiğin aynı oranda dilüe edilmesi (6,7,15,16,21,38,42,44), filtrasyonla membranda tutulan bakterinin daha sonra antibiyotiksiz besiyerinde süspanse edilmesi (1,18) veya antibiyotiğin enzimlerle inaktive edilmesi (4,13,28) yer alır. Bunun dışında in-vivo üreme kinetiklerini taklit ederek diyaliz membranlarının aracılığıyla antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (5,41). Söz edilen tüm bu yöntemlerin uygulamada kısıtlı kaldıkları veya diğer yöntemlere göre üstünlük gösterdikleri yönleri bulunmaktadır. Örneğin, santrifüjle çöktürülerek yıkamanın uygulandığı yöntemde, santrifüj işlemi sırasında ısının düşmesi, çöküp sıkışmış kümeler halinde bulunan bakterinin besiyeriyle temasının kesilmesi veya buna benzer birtakım mekanik etkiler üreme hızında kısa süreli bir azalmanın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle aynı işlemler antibiyotiğin uygulanmadığı bir

kontrol kültürüyle paralel yürütülmelidir; ayrıca tüm bu işlemler için en az 30 dakika kadar bir süre gerekmektedir. Kolay uygulanabilirliğinden dolayı birçok araştırmacı tarafından tercih edilen dilüsyon yönteminde MİK'e yakın konsantrasyonlarda 10^{-2} 'lik bir dilüsyon yeterli iken, yüksek konsantrasyonlarda 10^{-3} - 10^{-4} 'lik dilüsyonlar gerekmektedir; aynı anda mikroorganizmalar da sulandırıldığından, yeterli sayıda kalmalarını sağlamak amacıyla yüksek inokulumlarla (10^5 - 10^6) deneye başlamak gerekmektedir. Ayrıca bakterisidal aktivitesi yüksek olan antibiyotiklerle çalışıldığında dilüsyon sonrasında mikroorganizmaların sayısı ölçülebilir sınırın altına inebilmektedir. Membran filtrasyon tekniğinin uygulandığı yöntemlerde ise mikroorganizmanın sayısında fazla bir kayıp olmadan antibiyotiğin nerdeyse tamamı yaklaşık 15 dakika içerisinde ortamdan uzaklaştırılabilir; bu nedenle santrifüjle çöktürerek yıkama yöntemine alternatif olarak gösterilmektedir. Enzimle inaktivasyon da hızlı ve kolay uygulanan bir yöntemdir, ancak β -laktam antibiyotiklerin kullanıldığı deneylerle sınırlı kalmaktadır. Taze besiyerinin ilave edilip antibiyotiğin diyalize edilerek konsantrasyonunun düşürüldüğü yöntemlerde ise mikroorganizmanın sayısında herhangi bir azalma olmamaktadır; ancak bu yöntemle antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı süreç uzun olduğundan antibiyotiğin subinhibitör etkisi PAE'den ayrılmamaktadır. Ortaya çıkan bu durum aslında bakterinin in-vivo şartlarda antibiyotiğe maruz kaldığı şekle benzemektedir ve bu nedendir ki, diyaliz membranları bu tür çalışmaların yapıldığı deneylerde model olarak kullanılmaktadır.

Antibiyotiğin çeşitli yöntemlerle ortamdan uzaklaşması sağlandıktan sonra üreme kinetiğini izlemek için kullanılan başlıca yol ise canlı mikroorganizmaların (ml'de koloni oluşturan birimin, CFU/ml) sayılmasıdır. Bunun için logaritmik üreme fazında olan ve ml'sinde 10^6 civarında canlı bakteri içeren kültür MİK değerine eşit veya 5-10 katı konsantrasyondaki antibiyotik çözeltisiyle 1-2 saat süreyle 37°C 'lik çalkalayıcı su banyosunda temasta bırakılır; ardından yukarıda belirtilen yöntemlerden biri kullanılarak antibiyotik ortamdan uzaklaştırılırken, aynı işlemler antibiyotikle temas etmemiş kontrol kültüründe tekrarlanır. Bu işlemin akabinde aynı şartlarda 6-8 saat süreyle inkübe edilen test ve kontrol tüplerinden bir saat arayla alınan örneklerdeki CFU/ml'yi saptamak için gerekli seyreltmeler uygulanarak Petri kutusundaki besiyerinin yüzeyinde ertesini gün oluşan kolonileri saymak üzere yayılır. Elde edilen veriler,

$$\text{PAE} = T - K$$

formülüne uygulanarak PAE'nin süresi belirlenir (12,13). T değeri, antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırıldığı andaki canlı mikroorganizma sayısının $1 \log_{10}$ artması (10 kat) için geçen süreyi; K değeri ise, antibiyotikle temas etmemiş ancak aynı işlemlerden geçmiş kontrol kültüründeki mikroorganizma sayısının $1 \log_{10}$ artması için geçen süreyi verir.

CFU/ml'de $1 \log_{10}$ 'luk bir artışın seçilmesindeki başlıca amaç, antibiyotikle temas etmiş mikroorganizmalara ait üreme hızının bu düzeyde antibiyotikle temas etmemiş kontroldekilerle eş olmasıdır (32).

In-vitro koşullarda PAE'nin tayin edilmesi için en sık kullanılan canlı bakteri sayımına dayanan yöntemin dışında, optik dansitenin ölçümü (1, 19), bakterinin hücre içi ATP düzeyinin ölçümü (24, 28), bakterilerin metabolizması sonucu oluşan CO₂ düzeyinin BACTEC sistemiyle ölçümü (16, 43) ve filaman oluşturan bakteri oranının kontrast-faz mikroskopunda veya akış sitometresinde saptanması (18, 27, 28) gibi yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Antibiyotiğin ortamdaki uzaklaştırılmasında kullanılan farklı uygulamalarda olduğu gibi üreme kinetiğinin izlenmesinde kullanılan bu yöntemlerin de kısıtlı kaldıkları veya diğerlerine göre üstün oldukları yönleri bulunmaktadır. Gram negatif çomaklar özellikle β -laktam grubu antibiyotiklere maruz kaldıklarında 20 kadar bakteriden oluşan filaman şekillerine dönüşürler. Canlı bakterinin sayıldığı deneylerde antibiyotik ortamdaki uzaklaştırıldıktan sonra bu filamanlar birçok bakteriye bölünerek antibiyotiğin uygulanmadığı kontroldeki mikroorganizmalardan daha hızlı üreyormuş hissini veren negatif PAE değerlerinde elde edilmesine neden olur. Ayrıca, sayım için bakterinin sıvı besiyerinden katı besiyerinin yüzeyine aktarılması, antibiyotikle hasar görmüş bakterilerin, özellikle sferoblastların, ölümüne neden olmaktadır. Bu tür nedenlerden dolayı araştırmacılar alternatif yöntemlerin arayışına girmişlerdir. Bunların arasında yer alan optik dansitenin ölçümüne dayanan yöntemlerde ölçümün yapıldığı cihazlarla genellikle 10^6 CFU/ml'nin altındaki yoğunlukta bulunan bakteri süspansiyonunda ölçüm yapılmadığından, logaritmik üremeyi izleyebilmek için süspansiyondaki bakteri sayısının belirli bir eşik düzeyine ulaşmasını beklemek ve kontrol ile test kültürünün başlangıç noktasının paralel olmasına dikkat etmek gerekmektedir. Hücre içi ATP düzeyinin ölçüldüğü deneylerde, ölçümün yapıldığı cihaz canlı bakteriyle birlikte ölmüş ancak henüz parçalanmamış bakterinin içinde bulunan ATP düzeyini de ölçtüğünden, bu yöntemle elde edilen PAE değerleri canlı bakteri sayımının kullanıldığı deneylerden daha uzun olmaktadır. BACTEC sisteminin kullanıldığı deneylerle elde edilen sonuçların genellikle canlı bakterinin sayıldığı yöntemle uygunluk göstermesi, kolay uygulanıp, sonucun kısa zamanda alınmasını sağlaması bu yöntemin üstün yönlerini oluşturmaktadır. Antibiyotiğin etkisiyle bakteride görülen filaman oluşumu gibi morfolojik değişimlerin kontrast-faz mikroskopunda izlenmesine dayanan yöntemle elde edilen PAE'nin süresi ise genellikle canlı bakterinin sayıldığı yöntemle elde edilenden daha uzun olmaktadır. Bunun başlıca nedeni, antibiyotikle temas etmiş kültürün karşılaştırılabileceği, dolayısıyla bulunan değerden çıkartılabilecek, uygun bir kontrolün bulunmayışıdır. Ayrıca bu yöntem ancak temas sırasında morfolojik değişime uğrayan bakteri-antibiyotik kombinasyonları için kullanılabilir. Ancak akış sitometresinde süspansiyonda bulunan hücreler floresan ve granül yoğunluğuna göre birbirinden ayrıldığından, PAE süre-

indeki bakterilerde ortaya çıkan yapısal ve metabolik değişikliklerin incelenmesine olanak sağlamaktadır.

Mikroorganizmaya, antibiyotiğe ve deney koşullarına ait birçok faktör PAE'nin süresini hatta varlığını etkileyebilmektedir. Bunların arasında en önemlisi mikroorganizmanın türü ve antibiyotiğin içinde bulunduğu sınıftır. Bunların dışında, antibiyotiğin konsantrasyonu ve mikroorganizmanın antibiyotiğe maruz kaldığı süre de önemli bir yer tutar ki, bu konuyla yapılmış birçok aydınlatıcı çalışma bulunmaktadır (6,10). Daha sınırlı sayıda çalışmaların bulunduğu parametreler ise bakteri süspansiyonunun yoğunluğu, mikroorganizmanın antibiyotiğe maruz kaldığı sıradaki üreme fazı, kültürün çalkalanması, besiyerinin yapısı ve pH'ı, sıcaklığın, antibiyotikle tekrar temasın, sub-MİK'lerin, antibiyotik kombinasyonlarının, lökosit ve trombositlerin etkisidir (6,10,13,15, 21,22,33,34).

Kullanılan antibiyotiğe bağlı olarak PAE birçok farklı bakteri ve maya türlerinde görülmektedir. Ancak PAE'nin görülebilmesi için mikroorganizmanın en azından antibiyotiğin MİK değerine eşit veya daha yüksek konsantrasyonlarına maruz kalması gerekmektedir (45). Bu etkinin süresi ise, konsantrasyonun artırıldığı ve temas süresinin uzatıldığı oranda uzamaktadır. Ancak aminoglikozitler ve kinolonlar gibi bazı antibiyotikler yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli temaslarda hızla ve bazen tamamiyle bakterilerin ölümüne neden olduklarından maksimum etkinin araştırılması güç olmaktadır. Genellikle mikroorganizmanın MİK'in 5-10 katı konsantrasyonlardaki antibiyotiğe iki saat süreyle maruz bırakılması maksimum etkinin araştırılması için yeterlidir (6,10). Söz edilen bu konsantrasyonlarda kloramfenikol, klindamisin, tetrasiklinler, makrolidler, aminoglikozitler, rifampin ve fluorokinolonlar gibi protein ve nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler, duyarlı Gram pozitif koklara ve Gram negatif çomaklara karşı uzun süreli PAE (2-6 saat) gösterirler. Buna karşılık, penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar ve vankomisin gibi bakterinin hücre duvarı sentezi üzerine etkili olan antibiyotikler ve trimetoprim Gram pozitif koklara karşı yaklaşık iki saat süreyle PAE oluştururken, Gram negatif çomaklara karşı çok kısa, hatta bazen negatif değerlerin elde edildiği etki gösterirler. Daha çok β -laktamlarla görülen bu negatif değerler, Gram negatif çomakların antibiyotiğe maruz kaldığında filaman şekillerine dönüşmesi, antibiyotik ortamdaki uzaklaştırıldıktan sonra kontroldeki bakterilerden daha hızlı bölünmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (24,27). Bu nedenle β -laktam grubu antibiyotikler ancak yüksek konsantrasyonlarda uygulandıklarında Gram negatif bakteriler üzerinde bir PAE oluşturabilmektedirler. Ancak β -laktamlar arasında önemli bir istisna var ki, o da karbapenemlerdir. Yapılan araştırmalarda *Enterobacteriaceae* ailesindeki birçok türün ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın imipenem ve diğer karbapenemlere maruz kaldıklarında 2-3 saate varan PAE'nin oluştuğu gösterilmiştir (1,7,15,28).

PAE'de protein sentezi inhibitörü antibiyotikler ile β -laktam grubu antibiyotikler arasında görülen farklar Gram negatif anaeroplara için de geçerlidir; *Bacteroides fragilis*'e karşı metronidazol ve imipenem ile 4-5 saate, klindamisin ve sefoksitin ile 2 saate varan etki görülmüştür (43). Aynı şekilde bazı antifungallerin de sık rastlanılan patojen mayalara karşı PAE oluşturma yeteneği bulunmakta; Turnidge ve ark. (42), 0.5 - 2 saatlik temas süresinin akabinde amfoterisin B'nin *Candida* cinsinden türlere ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı sırasıyla 0.5 - 10.4 ve 2.8 - 10.6 saat, 5-fluorositozinin ise sırasıyla 0.8 - 7.4 ve 2.4 - 5.4 saat süren PAE gösterdiğini saptamışlardır. Diğer mikroorganizmalarla yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı isoniazidin yaklaşık iki gün (3), *Mycobacterium avium*'a karşı rifampin, klofazimin, klaritromisin, amikasin ve sparfloksasinin sırasıyla 71,27,22,18 ve 13 saat (25), *Legionella pneumophila*'ya karşı klaritromisinin 17 saat (31), grepafloksasinin ise 4 saat (39), *Listeria monocytogenes*'e karşı amikasinin 3 saat (44), *Helicobacter pylori*'ye karşı metronidazolun 130, klaritromisinin ise 30 saate kadar varan uzun süreli PAE gösterdikleri bildirilmiştir (38).

PAE ayrıca çeşitli deney hayvanı modellerinde in-vivo koşullarda da gösterilmiştir ve bunların arasında en sık kullanılan model nötrojenik farelerde oluşturulan fare budu enfeksiyonudur (46). Her iki koşulda yapılan deneylerle elde edilen değerler arasında birtakım farklar gözlenmektedir. Bunlardan biri, in-vivo koşullarda elde edilen PAE'nin genellikle in-vitro koşullarda elde edilenden daha uzun olmasıdır. Aminoglikozitlerin ve kinolonların in-vivo koşullarda oluşturdukları PAE lökositlerin varlığı ve antibiyotiğin insanda gösterdiği farmakokinetiğin etkisiyle daha da artmaktadır (8,11). Bir diğeri ise, in-vitro koşullarda penisilin ve sefalosporinlere maruz kalan streptokokların gösterdikleri PAE'nin, in-vivo koşullarda oluşmamasıdır (8, 40, 46).

Farklı antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları PAE'nin kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak öne sürülen teorilerin bazıları antibiyotiğin bakteri hücrelerinde hedef aldığı bölgede sınırlı süre kalması, mikroorganizmanın antibiyotiğin öldürücü olmayan hasarından iyileşmesi ve mikroorganizmanın üremeden önce yeni proteinler veya enzimleri sentezleyebilmesi için ihtiyaç duyduğu süredir (10). Buna göre, bakteri ribozomunda hedef aldıkları belirli alt birimlere geriye dönüşümlü olarak bağlanarak etkilerini gösteren eritromisin, tetrasiklin ve kloramfenikolün oluşturduğu PAE'nin bu antibiyotiklerin ribozomlardan ayrılmaları için gereken süre olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, hücre duvarının sentezinde önemli roller oynayan penisilini bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak etkilerini gösteren β -laktamların koklar ve çomaklar üzerinde oluşturdukları PAE arasında görülen farkın, β -laktamların çomaklarda bağlandıkları başlıca PBP'lerin düşük molekül ağırlığındaki proteinler olması ve penisilin'in bu proteinler-

den spontan bir şekilde kısa sürede (10 dakika veya daha kısa süren bir yarılanma ömrüyle) ayrılmasıdır (14). Gottfredsson ve ark. (17), siprofloksasine maruz kaldıktan sonra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *P.aeruginosa* suşlarında DNA sentezinin arttığını göstermişlerdir. DNA sentezindeki bu artış hasara uğrayan DNA'yı tamir etmek için bakteride bulunan SOS yanıtının kinolonlarca uyarılması sonucu ortaya çıkmakta ve bakterinin kendisini tamir etmek için ihtiyaç duyduğu bu süre PAE olarak kendisini göstermektedir (36, 47). Ribozomlarda hedef aldığı alt birimlere dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak etkilerini gösteren aminoglikozitlere bakteriler maruz kaldıktan sonra ise DNA sentezinde herhangi bir değişikliğin görülmediği, ancak bakterinin üremesi için gerekli olan proteinlerin sentezi için en az dört saatlik bir sürenin gerektiği gösterilmiştir ki, bu da aminoglikozitlerle görülen PAE'yi açıklamaktadır (2,17). Keza, β -laktamlar ile Gram pozitif koklar arasında görülen PAE'nin bakterinin yeni PBP'leri sentezleyebilmesi için gereksinim duyduğu süre olarak değerlendirilmektedir (27). Karbapenemlerle Gram negatif çomaklar arasında görülen PAE'nin karbapenemlerin diğer β -laktamlardan farklı olarak PBP-2'ye bağlanmalarından kaynaklandığı bildirilmişse de daha sonra yapılan çalışmalar aslında bu mekanizmanın yeterli bir açıklama olmadığını göstermiştir (29, 30). Ancak imipeneme maruz kaldıktan sonra *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarında DNA'nın sentezinde artışın görülmesi, hücre duvarı sentezinin durdurulmasına karşın DNA biyosentezinin devam ettiğini göstermektedir (17).

Postantibiyotik etkinin klinik kullanımdaki yeri

PAE'nin önemi uzun süreli PAE gösteren antibiyotiklerin, etkilerini kaybetmeden daha uzun doz aralıklarıyla kullanılmalarına olanak sağlamasıdır. Mevcut bilgilerin ışığında protein ve nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler oluşturdukları PAE nedeniyle klinikte yaygın bir şekilde uygulanandan daha geniş doz aralıklarıyla kullanılabilirler. Ancak PAE'nin yanı sıra antibiyotiğin gösterdiği diğer farmakodinamik parametrelerin de dikkate alınması, duyarlılık deneylerine oranla antibiyotiğin etkinliği hakkında daha çok doğru bilgi vermekte ve ideal doz rejimlerinin daha akılcı temellere dayanarak belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu tür çalışmaların ürünü olarak ortaya çıkan en çarpıcı örnek aminoglikozitlere uygulanan doz aralığının bir güne kadar çıkarılmasıdır.

Bilindiği gibi aminoglikozitler ve fluorokinolonlar mikroorganizmalara karşı öldürücü etkilerini konsantrasyona bağımlı olarak gösterirler. Dolayısıyla oluşturdukları bu öldürücü etki, konsantrasyonlarının arttırıldığı ölçüde daha fazla ve daha uzun süreli olmaktadır. Ayrıca oluşturdukları uzun süreli PAE'den dolayı, antibiyotiğin serum düzeyi MİK'in altına düşse dahi bakterinin tekrar üremesi bir süre için engellendiğinden yüksek dozların uzun aralıklarla uygulanması mümkün olabilmektedir. Bu nedenle bu antibiyotikler için hedeflenmesi gereken en ideal doz rejimi konsantrasyonlarının arttırılmasıdır.

Tablo. Antibiyotiğin etkinliğini ve optimal doz aralığını belirleyen parametreler.

Antibiyotik	Başlıca parametreler	Optimal doz aralığı
Aminoglikozitler	C_{max} :MİK (veya AUC:MİK)	C_{max} :MİK + PAE
Beta-laktamlar	T>MİK	T>MİK (+ PAE, mevcut ise)

Burada ilk akla gelen uygulanan yüksek konsantrasyonlara bağlı olarak aminoglikozitlerin neden olduğu toksik yan etkilerde artma olasılığının ortaya çıkmasıdır. Ancak yapılan çalışmalar, yüksek dozda ve uzun aralıklarla yapılan uygulamaların geleneksel dozlarda ve sık aralıklarla uygulanan rejimlere oranla deney hayvanlarında ve insanda daha düşük düzeyde nefrotoksisiteye neden olduklarını göstermiştir (37). Bu antibiyotiklerin yüksek konsantrasyonlarda uygulanmalarının sağladığı bir diğer önemli avantaj ise, *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek direnç gelişimine ait risklerin belirgin bir şekilde azalmasıdır. Bu durumda aminoglikozitlerin ve fluorokinolonların tedavideki başarısını belirleyen başlıca parametre tabloda gösterildiği gibi antibiyotiğin doruk konsantrasyonunun MİK'e oranı (C_{max} : MİK) veya konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanın MİK'e oranı (AUC: MİK) ve buna PAE'ye ait sürenin ilave edilmesidir. Bunun yanı sıra, aminoglikozitlerin imipenem gibi hem kombinasyon halinde kullanıldıklarında sinerjizm gösteren hem de özellikle *P.aeruginosa* suşlarına karşı uzun süreli PAE gösteren bir β -laktamla birlikte kullanılmaları PAE'nin süresini uzattığı gibi oluşan sinerjistik etkinin sağladığı avantajlardan tedavide yararlanmasına olanak vermektedir (15,22).

Öte yandan β -laktamlar mikroorganizmalar üzerindeki öldürücü etkilerini zamana-bağımlı olarak gösterdiklerinden tedavide uygulanan dozun artırılması mikroorganizmanın daha etkin bir şekilde öldürülmesini sağlamadığı gibi antibiyotiğin serum düzeyi MİK'in altına düştüğü anda mikroorganizmanın tekrar üremesi söz konusu olmaktadır. Bu nedenle bu antibiyotikler için hedeflenmesi gereken en ideal doz rejimi optimal temas süresinin belirlenmesidir. Ayrıca bu antibiyotikler aminoglikozitlerin ve fluorokinolonların aksine in vivo şartlarda stafilokokların dışında belirgin bir PAE göstermezler (10). Görülüyor ki, β -laktamların tedavideki başarısını belirleyen başlıca parametre tabloda gösterildiği gibi antibiyotiğin infeksiyon bölgesindeki konsantrasyonunun MİK'in üzerinde kaldığı süredir (T>MİK) ve mevcut ise buna PAE'ye ait sürenin ilave edilmesidir.

Sonuç olarak, kliniklerde sık kullanılan diğer antibiyotiklere ait farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerin yanı sıra postantibiyotik etkinin belirlenmesi, antibiyotiklerin etkinliklerinin yanı sıra maliyet, toksisite ve tedavi sırasında gelişen dirençle ilgili sorunların çözümünü sağlayabilen en ideal doz rejiminin saptanmasına, dolayısıyla bu antibiyotiklerden en iyi şekilde yararlanılmasına olanak verecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Baquero F, Culebras E, Patron C, Perez-Diaz JC, Medrano JC, Vicente MF: Postantibiotic effect of imipenem on Gram-positive and Gram-negative microorganisms, *J Antimicrob Chemother* 18 (Suppl E):47 (1986).
- 2- Barmada S, Kohlhepp S, Leggett J, Dworkin R, Gilbert D: Correlation of tobramycin induced inhibition of protein synthesis with postantibiotic effect in *Escherichia coli*, *Antimicrob Agents Chemother* 37:2678 (1993).
- 3- Beggs WH, Jenne JW: Isoniazid uptake and growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* in relation to time and concentration of pulsed drug exposures, *Tubercle* 50:377 (1969).
- 4- Bigger JW: The bactericidal action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*, *Ir J Med Sci* 227:533 (1944).
- 5- Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH: Impact of netilmicin regimens on the activities of ceftazidime-netilmicin combinations against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacokinetic model, *Antimicrob Agents Chemother* 28:64 (1985).
- 6- Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA: Postantibiotic suppression of bacterial growth, *Rev Infect Dis* 3:28 (1981).
- 7- Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, Standiford HC: Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 26:678 (1984).
- 8- Craig WA: Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to in-vitro phenomena and to treatment of infections in man, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl D):149 (1993).
- 9- Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: the rationale for antibacterial dosing in mice and men, *Clin Infect Dis* 26:1 (1998).
- 10- Craig WA, Gudmundsson S: The postantibiotic effect, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4. baskı" kitabında s. 296, Williams and Wilkins Co, Baltimore, MD (1996).

- 11- Craig WA, Redington J, Ebert SC: Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl C):29 (1991).
- 12- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD: The bactericidal action of penicillin in vivo: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms, *Ann Intern Med* 33:544 (1950).
- 13- Eagle H, Musselman AD: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin, *J Bacteriol* 58:475 (1949).
- 14- Georgopapadakou NH, Liu FY: Penicillin-binding proteins in bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 18:148 (1980).
- 15- Gerçeker AA, Ötük G: Postantibiotic effect of imipenem, alone and in combination with amikacin, on *Pseudomonas aeruginosa*, *Chemotherapy* 41:433 (1995).
- 16- Gottfredsson M, Erlendsdottir H, Gudmundsson S: Quantitation of postantibiotic effect by measuring CO₂ generation of bacteria with the BACTEC blood culture system, *Antimicrob Agents Chemother* 35:2658 (1991).
- 17- Gottfredsson M, Erlendsdottir H, Gudmundsson A, Gudmundsson S: Different patterns of bacterial DNA synthesis during postantibiotic effect, *Antimicrob Agents Chemother* 39:1314 (1995).
- 18- Gottfredsson M, Erlendsdottir H, Sigfusson A, Gudmundsson S: Characteristics and dynamics of bacterial populations during postantibiotic effect determined by flow cytometry, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1005 (1998).
- 19- Gould IM, Jason AC, Milne K: Use of the Malthus Microbial Growth Analyser to study the post antibiotic effect of antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 24:523 (1989).
- 20- Greenwood D: In vitro veritas? Antimicrobial susceptibility tests and their clinical relevance, *J Infect Dis* 144:380 (1981).
- 21- Gudmundsson A, Erlendsdottir H, Gottfredsson M, Gudmundsson S: Impact of pH and cationic supplementation on in vitro postantibiotic effect, *Antimicrob Agents Chemother* 35:2617 (1991).
- 22- Gudmundsson A, Erlendsdottir H, Gottfredsson M, Gudmundsson S: The postantibiotic effect induced by antimicrobial combinations, *Scand J Infect Dis* 74 (Suppl):80 (1991).
- 23- Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC: What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? *Pharmacotherapy* 21 (Suppl 11):302 (2001).
- 24- Hanberger H: Pharmacodynamic effects of antibiotics. Studies on bacterial morphology, initial killing, postantibiotic effect and effective regrowth time, *Scand J Infect Dis* 81 (Suppl):1 (1992).
- 25- Horgen L, Legrand E, Rastogi N: Postantibiotic effect of amikacin, rifampin, sparfloxacin, clofazimine and clarithromycin against *Mycobacterium avium*, *Res Microbiol* 148:673 (1997).
- 26- Kunin CM: Dosage schedules of antimicrobial agents: a historical review, *Rev Infect Dis* 3:4 (1981).
- 27- Lorian V, Ernst J, Amaral L: The post-antibiotic effect defined by bacterial morphology, *J Antimicrob Chemother* 23:485 (1989).
- 28- MacKenzie FM, Gould IM, Chapman DG, Jason D: Postantibiotic effect of meropenem on members of the family Enterobacteriaceae determined by five methods, *Antimicrob Agents Chemother* 38:2583 (1994).
- 29- Majcherczyk PA, Kunz S, Hattenberger M, Vaxelaire J, Zak O, O'Reilly T: Isolation and in-vitro and in-vivo characterization of a mutant of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 that exhibited a reduced postantibiotic effect in response to imipenem, *J Antimicrob Chemother* 34:485 (1994).
- 30- Majcherczyk PA, Livermore DM: Penicillin-binding protein (PBP) 2 and the post-antibiotic effect of carbapenems, *J Antimicrob Chemother* 26:593 (1990).
- 31- Martin SJ, Pendland SL: Bactericidal activity and postantibiotic effect of clarithromycin and 14-hydroxyclearithromycin, alone and in combination, against *Legionella pneumophila*, *J Antimicrob Chemother* 41:643 (1998).
- 32- McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM: Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time, *J Infect Dis* 135:217 (1977).
- 33- McDonald PJ, Wetherall BL, Pruul H: Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes, *Rev Infect Dis* 3:38 (1981).
- 34- Odenholt-Tornqvist I, Löwdin E, Cars O: Postantibiotic sub-MIC effects of vancomycin, roxithromycin, sparfloxacin and amikacin, *Antimicrob Agents Chemother* 36:1852 (1992).
- 35- Parker RF, Luse S: The action of penicillin on *Staphylococcus*: further observations on the effect of a short exposure, *J Bacteriol* 56:75 (1948).
- 36- Phillips I, Culebras E, Moreno F, Baquero F: Induction of the SOS response by new 4-quinolones, *J Antimicrob Chemother* 20:631 (1987).
- 37- Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, Stern RC, Grossniklaus DA, Bloxham DD, Groden DL, Jacobs MR, DiScenna AO, Cash HA, Klinger JD: Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin, *J Infect Dis* 147:918 (1983).
- 38- Sörberg M, Hanberger H, Nilsson M, Nilsson LE: Pharmacodynamic effects of antibiotics and acid pump inhibitors on *Helicobacter pylori*, *Antimicrob Agents Chemother* 41:2218 (1997).
- 39- St-Pierre C: In vitro activity, postantibiotic effect and human monocyte activity of grepafloxacin against *Legionella* species, *Clin Microbiol Infect* 5:205 (1999).
- 40- Täuber MG, Zak O, Scheld WM, Hengstler B, Sande MA: The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits, *J Infect Dis* 149:575 (1984).
- 41- Toothaker RD, Welling PG, Craig WA: An in vitro model for the study of antibacterial dosage regimen design, *J Pharm Sci* 71:861 (1982).
- 42- Turnidge JD, Gudmundsson S, Vogelmann B, Craig WA: The postantibiotic effect of antifungal agents against common pathogenic yeasts, *J Antimicrob Chemother* 34:83 (1994).

- 43- Valdimarsdottir M, Erlendsdottir H: Postantibiotic effects with *Bacteroides fragilis* determined by viable counts and CO₂ generation, *Clin Microbiol Infect* 3:82 (1997).
- 44- Van der Auwera P, Klastersky J: Serum bactericidal activity and postantibiotic effect in serum of patients with urinary tract infection receiving high-dose amikacin, *Antimicrob Agents Chemother* 31:1061 (1987).
- 45- Vogelman BS, Graig WA: Postantibiotic effects, *J Antimicrob Chemother* 15 (Suppl A):37 (1985).
- 46- Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA: In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice, *J Infect Dis* 157:287 (1988).
- 47- Walker GC: The SOS response of *Escherichia coli*, "Neidhardt FC, Curtiss III R, Ingraham JL, Lin ECC, Low KB, Magasanik B, Reznikoff WS, Riley M, Schaechter M, Umberger HE (eds): *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*, 2. baskı" kitabında s.1400, American Society for Microbiology, Washington, D.C. (1996).