

## POSTANTİBİYOTİK ETKİ POSTANTIBIOTIC EFFECT

A.N. YALÇIN\*

**zet:** Postantibiyotik etki (PAE) son onbeş yılda önemli ve ilginç bir konu haline gelmiştir. PAE'ye dayanarak oluşturulan günde tek doz aminoglikozid uygulanımı da ilgi çekici bir görüştür. Bu konuda çok sayıda hayvan deneyi ve klinik çalışma yapılmıştır. Özellikle günde tek doz aminoglikozid uygulanımındaki klinik başarı PAE'nin klinik önemi olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak ntrogenik ve immün yetmezliği olan bireylerde PAE kaybolduğundan bu tür bir uygulama faydalı değildir.

Değişik çalışmaların ortaya koyduğu güvenilir sonuçlar günde tek doz aminoglikozid kullanımının ucuz, uygulaması kolay, uzun süreli ilaca bağlı toksikasyonu engellemek için olduğu etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

**Summary:** The postantibiotic effect (PAE) has become an important and interesting subject over the past fifteen years. The once daily administration of aminoglycosides is an attractive concept according to PAE. On this subject a lot of animal experiments, and clinical trials has been performed. The clinical success of once daily dosing of aminoglycosides in trials suggests that the PAE does have clinical importance. But in neutropenic and different immunocompromised individuals, this type of administration is not useful because of the loss in PAE.

### G İ R İ Ő

Antibiyotik uygulanımının sonlandırılmasından sonra da devam eden mikroorganizmaların çoğalmasının baskılanması olayı antimikrobiyal kemoterapinin ilk günlerinden beri gözlenmiştir. Özellikle son onbeş yılda bu olay olduğu ilgi çekici bir konu haline gelmiştir ve bu olayı tanımlamak amacıyla postantibiyotik etki (PAE) terimi kullanılmaya başlanmıştır (1). Diğer bir deyimle PAE; bakterinin aktif bir antibiyotiğe maruz kaldıktan sonra da bakteri çoğalmasının baskılanması periyodu olarak ifade edilmektedir (2).

\* Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

### İN VİTRO PAE

PAE'nin invitro olarak gösterilmesi ve miktarının belirlenmesi amacıyla çok sayıda yöntem kullanılmaktadır. Genel olarak bu yöntemler; bakteri yıkanması, agar dilüsyonu, membran filtreleri yoluyla filtrasyon ya da ilaç inaktivasyonu yoluyla antibiyotik uygulananın durdurulmasından sonra mikrobiyal çoğalma kinetiklerinin ölçümünü içermektedir. Araştırmacıların çoğu bu amaçla ml'de koloni oluşturan ünite (Colony forming unit/ml) birimini kullanmaktadır. PAE düzeyinin tayininde standart yöntem, ilaç uygulananı için gerekli zamanda farklılığı hesaplamaya dayanır (1).

PAE'yi tayin için kullanılan diğer yöntemler optik dansite, elektronik partikül sayımı, impedans ölçümü, karbondioksit jenerasyonu, hücre içi ATP ölçümü ve H-timidine oranı ölçümüdür. Bu yöntemler genel olarak benzer sonuçlar vermekte, ancak özellikle optik dansite, hücre içi ATP ölçümü diğerlerine göre bakterisidal aktiviteyi ve daha uzun süreli olarak PAE'yi tahmin edebilmektedir (1). Başta mikroorganizma, antibiyotikler ve çevre koşulları olmak üzere çok sayıda faktör PAE'nin süresini, hatta etkinliğini etkileyebilmektedir (2, 3).

Değişik antibiyotiklerin PAE etkisi değerlendirildiğinde protein ve nükleik asid sentezi inhibitörlerinin uzun süre PAE sağlarken, beta-laktam grubu ve trimetoprim gibi antibiyotiklerin kısa süreli PAE gösterdikleri, hatta bu tür bir etki göstermedikleri gözlenmiştir (1). Mikroorganizmaya bağlı olarak karbapenemler ile tetrasiklin grubu yaklaşık üç saat, kinolonlar 1-4 saat, rifampisin 1-5 saat süreli PAE'ye sahiptir (2).

İlaç konsantrasyonunun artırılması, antibiyotiğin verilmiş süresinin uzatılması PAE'yi etkilemektedir. Genel olarak maksimum PAE'ye invitro şartlarda MIC'in 8-16 katı olan iki saatlik bir süreçte ulaşılabilir. Bu miktarın altındaki dozlarda antibiyotikler PAE'ye additif olarak etki ederler (1).

PAE üzerine etkili diğer faktörler inokulum boyutu, pH ve ortamdır. Geniş inokulum, asit pH, proteine yüksek oranda bağlanmak PAE'yi kısaltabilmektedir (1).

Genel olarak invivo PAE, invitro PAE'den daha uzun sürelidir. Yine lökosit varlığı da PAE'yi uzatmaktadır (1). Ancak nötrofillerin olmamasına karşın aminoglikozidlerin uzun PAE'si henüz anlaşılabilir değildir. Muhtemelen mikroorganizmaların kompleman sistemlerine duyarlılığı ya da fagositik hücrelerde fagositoza gitmesi burada etkili olmaktadır (2).

### İN VİVO PAE

Antibiyotiklerin nasıl PAE oluşturduklarına ilişkin mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Olası bir açıklama hareketin hücresel aktivitesinin gerçekleştiği yerde ilacın uzun süreli varlığı şeklindedir (1).

PAE'nin varlığı ya da yokluğu antimikrobiyal ajanın dozunun belirlenmesinde önemli klinik özelliğe sahiptir. Eğer bir ilaç kısa süreli PAE oluşturuyorsa, serum ve doku düzeyleri MIC değeri altına düştüğünde mikroorganizma çoğalmaya başlamaktadır (1).

İnvivo PAE'yi göstermek amacıyla çok sayıda hayvan deneyi ve klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (2, 4, 5, 6, 7).

#### A) Hayvan Deneyleri

Hayvan deneylerinde özellikle aminoglikozidlerin tedavi rejimleriyle serumda yüksek pik düzeyleri ile serum zaman-konsantrasyonu eğrisinin altında geniş bir alan oluşturarak antibakteriyel etkinliklerinin en yüksek düzeyde olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuçlar özellikle aminoglikozidlerin MIC üzerinde ilaç konsantrasyonu sağlamak amacıyla sıklıkla verilmesinin gerekli olmadığını vurgulamaktadır (2).

Kapusnik ve arkadaşları nötropenik ve nötropenik olmayan farelerde deneysel olarak oluşturulan *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisinde günde tek doz 30 mg/kg Tobramycine ile günde dört doz 5 mg/kg tobramycini intramusküler yolla uygulamışlar, ayrıca nötropenik farelerde buna mezlosilini eklemiştirler. Günde tek doz uygulanan tedavinin diğer tedavi rejimi kadar etkili olduğunun ve daha az toksik etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır (3).

Amikasin, isepamisin ve netilmisin'in *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* üzerine bakterisidal aktivitesi ile ilgili günde tek ya da üç doz uygulanmalarına ilişkin başka bir deneysel çalışmada da günde tek doz antibiyotik uygulamasını oldukça etkili bulunmuştur. Ancak bireyin savunma mekanizmalarının yetersiz oluşu durumunda aminoglikozidlerin yetersiz intrasek aktivite gösterdikleri görülmüştür (4).

#### B) Klinik Çalışmalar

Yeni beta-laktam antibiyotikleri ile kinolon grubu antibiyotiklerin ortaya çıkmasına rağmen aminoglikozidlerin enfeksiyon hastalıklarındaki yeri, önemini hâlâ korumaktadır (2, 5).

Yüksek aktivite, tedavi sırasında nadiren direnç gelişimi, ucuz olması aminoglikozidlerin tercih edilmesinde önemli etkenlerdir. Ancak özellikle renal ve otovestibüler toksisiteleri ile nadiren gelişen nöromusküler blokaj kullanımlarını sınırlandırabilmektedir (2, 6).

Aminoglikozidlerin toksisitesini etkileyen değişik faktörler ile, bu toksik etkileri azaltmak için değişik stratejiler öne sürülmektedir (6).

Öte yandan poliaspartik asidin özellikle deneysel çalışmalarda aminoglikozidlerin nefrotoksik etkisine karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (7).

Günde tek doz aminoglikozid kullanımına ilişkin çok sayıda klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Genel olarak bu çalışmalar daha sık ilaç kullanımına göre tek doz tedavi rejiminin aynı düzeyde etkinlik ve daha az toksisite oluşturduğunu göstermektedir (1).

Netilmisinin Gram negatif bakteriyemi tedavisinde etkinliği hususunda, altmış hasta üzerinde 24 saatte bir 6 mg/kg dozunda verilen miktarı günde üç kez 2 mg/kg dozu ile karşılaştırılmış, etkinlik yönünden hiç bir farklılık saptanmazken, tek doz tedavisi verilen hastaların birinde orta düzeyde nefrotoksisite, beş hastada ise hafif transaminaz yükselmesi ve multipl doz tedavi verilen üç hastada transaminaz düzeylerinde artış saptanmıştır. Sonuç olarak tek doz aminoglikozid tedavisinin multipl doz kadar etkili olduğu ve düşük düzeyde toksisiteye yol açtığı belirtilmiştir (8).

Hollander ve arkadaşları tarafından apendisitli ve diğer intraabdominal enfeksiyonlu 114 hastada, netilmisinin 8 saatte bir 1.5 mg/kg ile 24 saatte bir uygulanan 4.5 mg/kg'lık dozu ile karşılaştırılmıştır. Multisentrik, randomize, çift kör yapılan bu çalışmada etkinlik açısından önemli bir farklılık saptanmamış, yine herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Her iki tedavinin de güvenilir ve iyi tolere edilebilen birer rejim olduğu sonucuna varılmıştır (9).

Tulkens ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, pelvik iltihabi hastalıklı (PID) 28 hasta üzerinde netilmisinin tek ya da üç kez uygulanan dozları verilmiştir. Ek olarak 9 hastada tinidazol ve ampisilin uygulanmıştır. Tek doz tedavi verilen grupta üç, multipl doz tedavi verilen grupta dokuz hastada işitme kaybı görülmüştür. Tek doz verilen netilmisinin günde üç kez uygulanan tedavi kadar etkili olduğu sonucuna varılmış ve bu hususta ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (10).

Hollanda'da Vries ve arkadaşları tarafından intraabdominal enfeksiyonu olan 197 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, netilmisinin günde bir kez uygulanan 5.6 mg/kg dozu, günde 3 kez uygulanan 1.8 mg/kg'lık dozu ile karşılaştırılmıştır. % 2-5 oranında odyovestibüler ve renal toksisite saptanmıştır. Günde tek doz verilen netilmisinin en az multipl doz uygulanımı kadar etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (11).

Auwers ve arkadaşları tarafından üriner sistem enfeksiyonu bulunan 60 kanserli hastada, netilmisinin günlük tek doz ya da multipl doz uygulanımına ilişkin farmakodinamik parametreler ve toksisite ile ilgili bir çalışmada % 96 oranında etkinlik saptanmıştır. Tek doz tedavi alan grupta nefrotoksisiteye multipl doza göre daha az oranda rastlanmıştır. Tek doz netilmisin tedavisinin en az multipl doz kadar etkili olduğu bulunmuştur. Postantibiyotik etkinin yine suşa ve serumun örnekleme zamanına bağlı olduğu ayrıca vurgulanmıştır (12).

## POSTANTİBİYOTİK ETKİ

Sonuç olarak özellikle netilmisin ile gerçekleştirilen değişik çalışmalar, postantibiyotik etki nedeniyle aminoglikozidlerin ve başka antibiyotiklerin günde tek doz uygulanımının multipl doz uygulanımı kadar etkili olduğu saptanmıştır (1, 2)

### KAYNAKLAR

1. Craig W: The Postantibiotic effect. *Clin Microb Let*, 13 (16): 121-124, 1991.
2. Gilbert DN: Once daily aminoglycoside therapy, minireview. *Antimicrob Agents Chemother*, 35 (3): 399-405, 1991.
3. Kapusnik JE, Hackborth CJ, Chambers HF, Carpenter T, Sonde MA: Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental *Pseudomonas Pnemonia*. *J Infect Dis*, 158 (1): 7-12, 1988.
4. Blaser J: Efficacy of once and thrice-daily dosing of aminoglycosides in in-vitro models of infections. *J Antimicrob Chemother*, 27 (Suppl. C): 21-28, 1991.
5. Pechere JC, Craig W, Meunier F: Once daily dosing of aminoglycoside: one step forward. *J Antimicrob Chemother*, 27 (Suppl. C): 149-152, 1991.
6. John JF: What price success? The continuing saga of the toxic therapotic ration in the use of aminoglycoside antibiotics. *J Infect Dis*, 158 (1): 1-6, 1988.
7. Gilbert DN, Wood CA, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Houghton DC, Finkbeiner HC, Lindsy J, Bennet WM: Polydsportic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J Infect Dis*, 159 (5): 945-953, 1989.
8. Sturm AW: Netilmicin in the traitment of Gram negative bacteremia. Single daily versus multiple daily dosage. *J Infect Dis*, 159 (5): 931-937, 1989.
9. Hollander LF, Bahnini N, De Manzini WY, Laus S, Fon ST, Hermansyyur K, Benny P, Husni AN: A Multicentric study of netilmicin once daily versus thrice daily in patients with appendicits and other intraabdominal infections. *J Antimicrob Chemother*, 23 (3): 773-783, 1989.
10. Tulkens PM, Clerckx Braun F, Dounez J, İbrahim S, Kalloy Z, Delmee M, Geredoff M, Jacquin P: Safety and efficacy of aminoglycosides once a day experimental data and randomized, controlled evaluation in patients suffering from PID. *J Drug rew*, 1 (Suppl. 3): 71-82, 1988.
11. De Vries PJ, Leguit P, Verkooyen RP, Verbug P: Efficacy and safety of once-daily netilmicin in patients with intraabdominal infections. *Program Abstr. 27th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Abs* 608, 1987.
12. Auwera VD, Meunier F, İbrahim S, Kaufman L, Derde MP, Tulkens PM: Pharmacodynamic parameters and toxicity of netilmicin given once daily or in three divided doses to cancer patients with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 35 (2): 640-647, 1991.