



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla

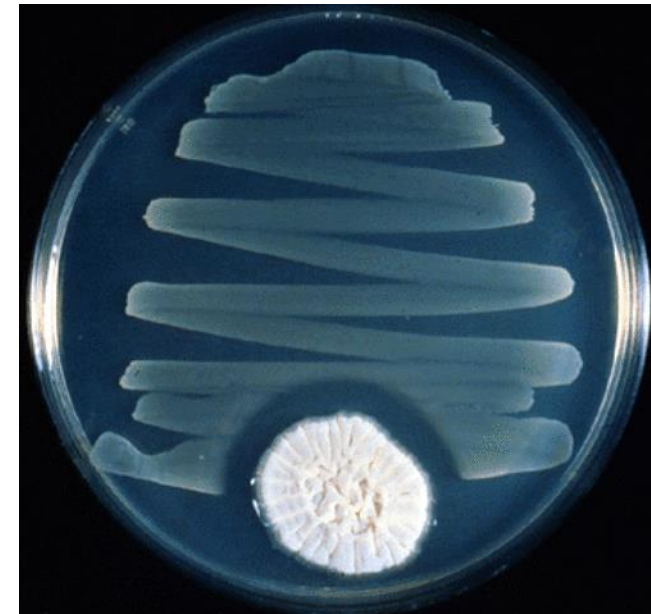
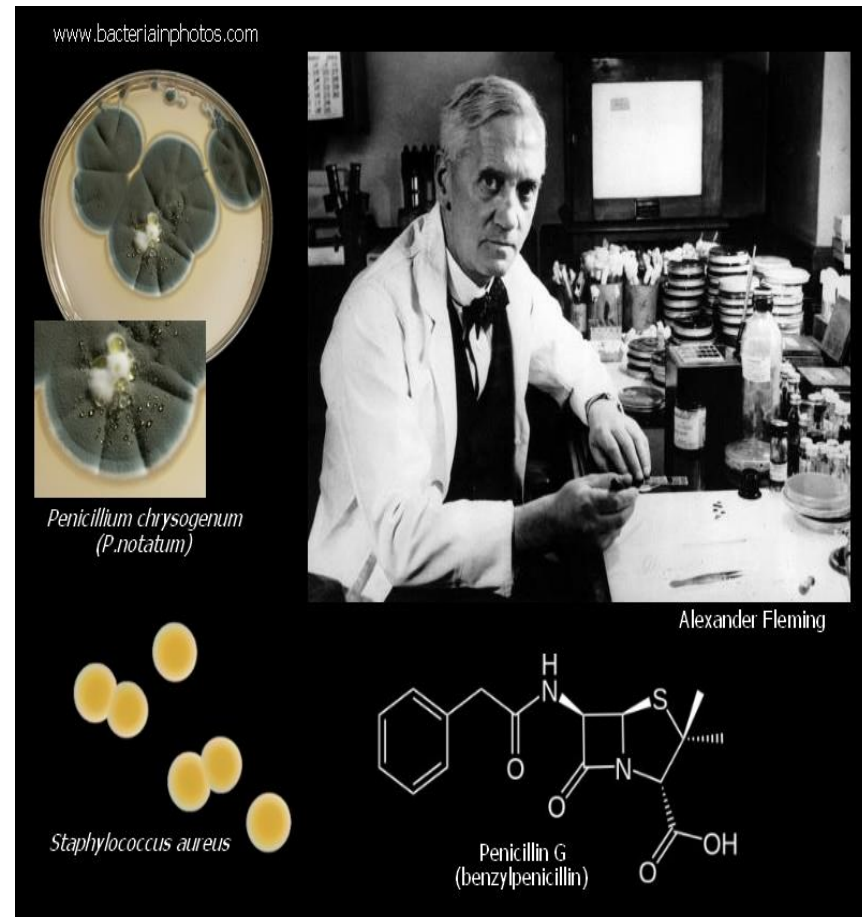
33 .Yıl

Antibiyotiklerin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

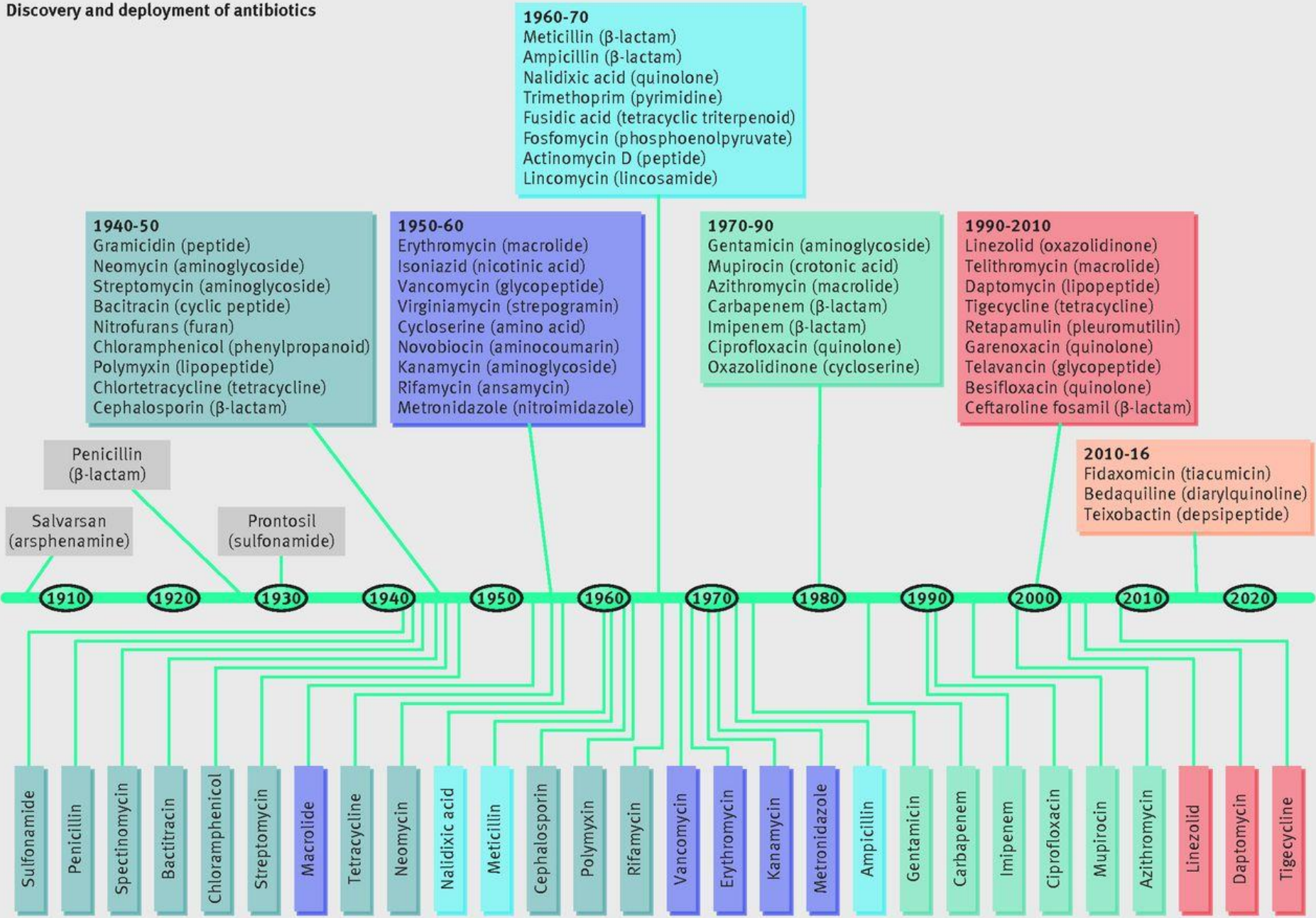
Dr. Güven ÇELEBİ

05 Şubat 2020

Dedeman Otel, Zonguldak



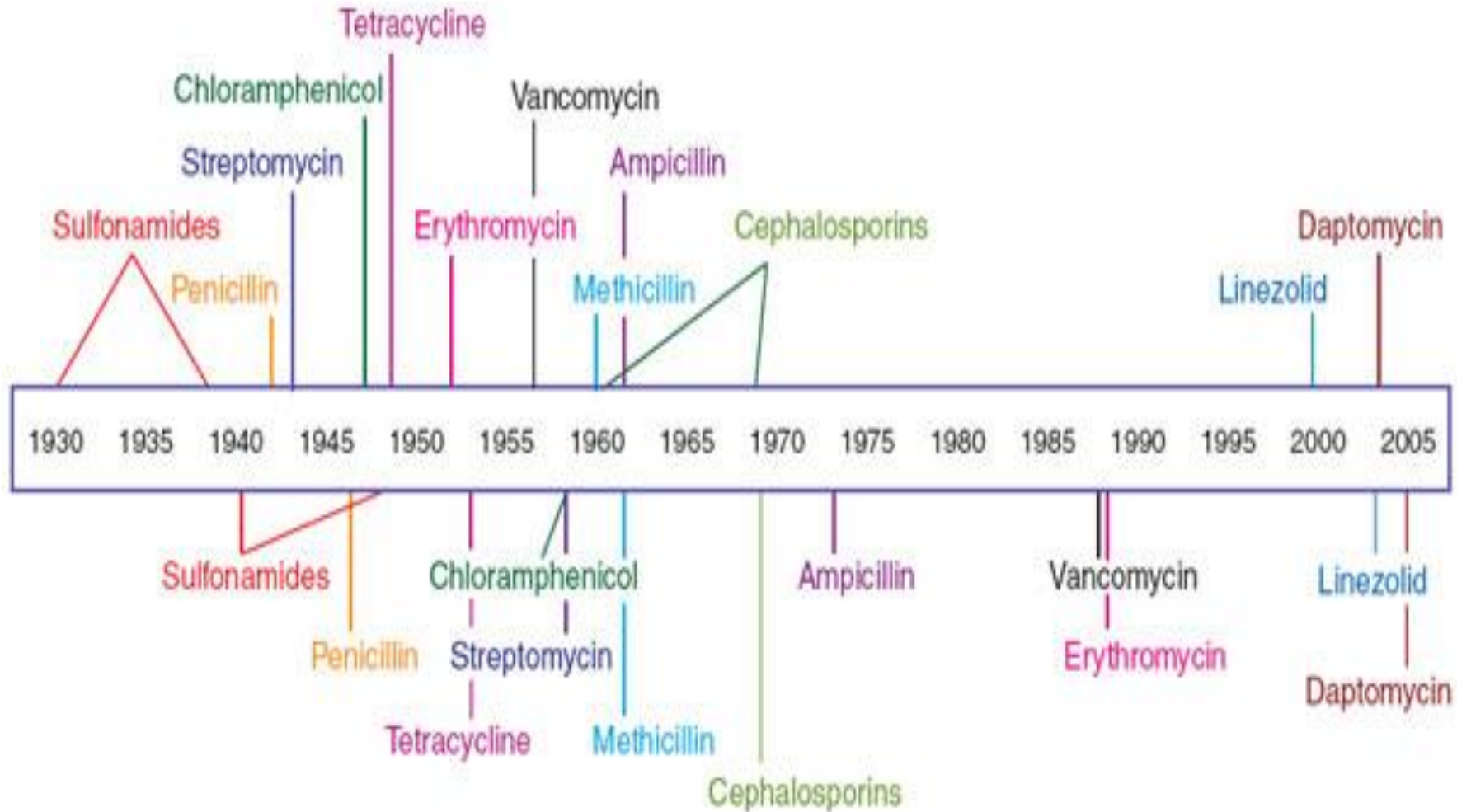
Discovery and deployment of antibiotics



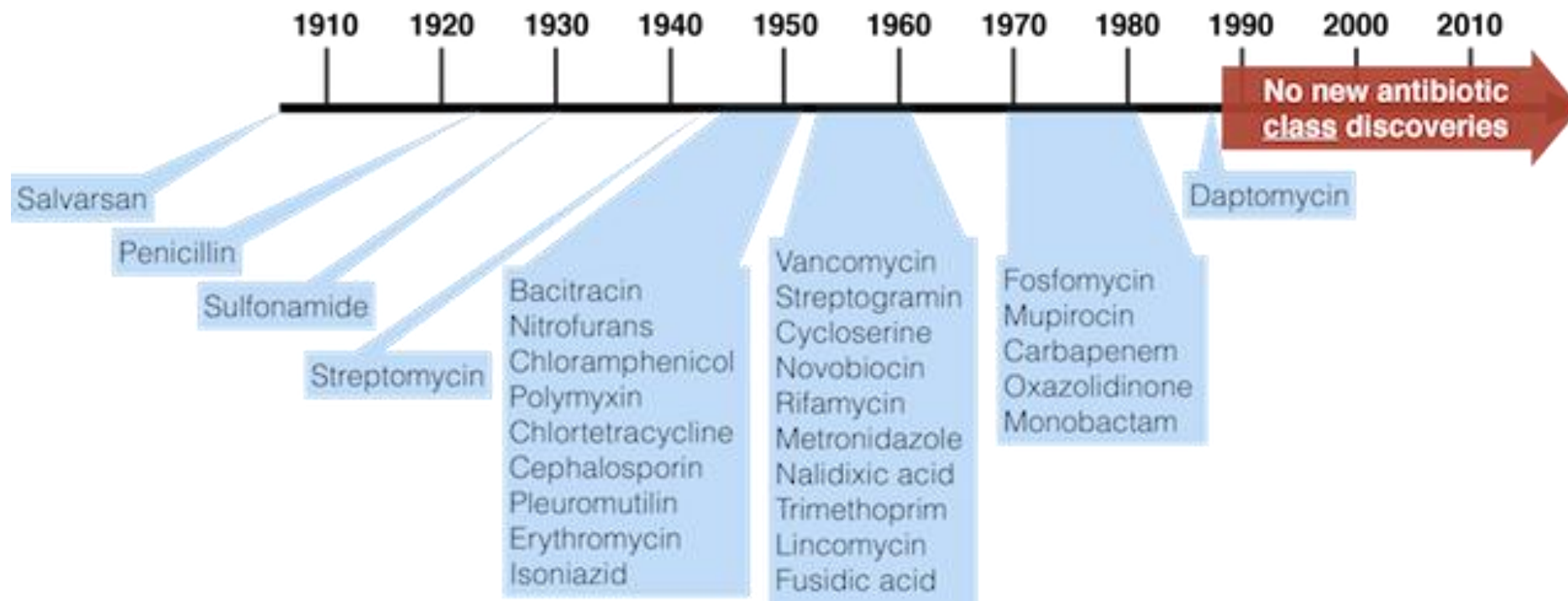
Hastalık	Antibiyotik Öncesi Fatalite Oranı	Antibiyotik Tedavisi ile Fatalite Oranı
Toplum kökenli pnömoni	~ % 35	~ % 10
Hastane kökenli pnömoni	~ % 60	~ % 30
Bakteriyel endokardit	~ % 100	~ % 25
Gram negatif bakteremi	~ % 70	~ %10
Bakteriyel menenjit	> % 80	~ % 20
Sellülit	~ % 10	~ % 0.5

- Ölüm oranı azaldı
- Komplikasyon azaldı
- **Hastalık süresi kısaldı**

Antibiyotiklerin klinik kullanıma girme tarihi



Antibiyotik direncinin ortaya çıkma tarihi

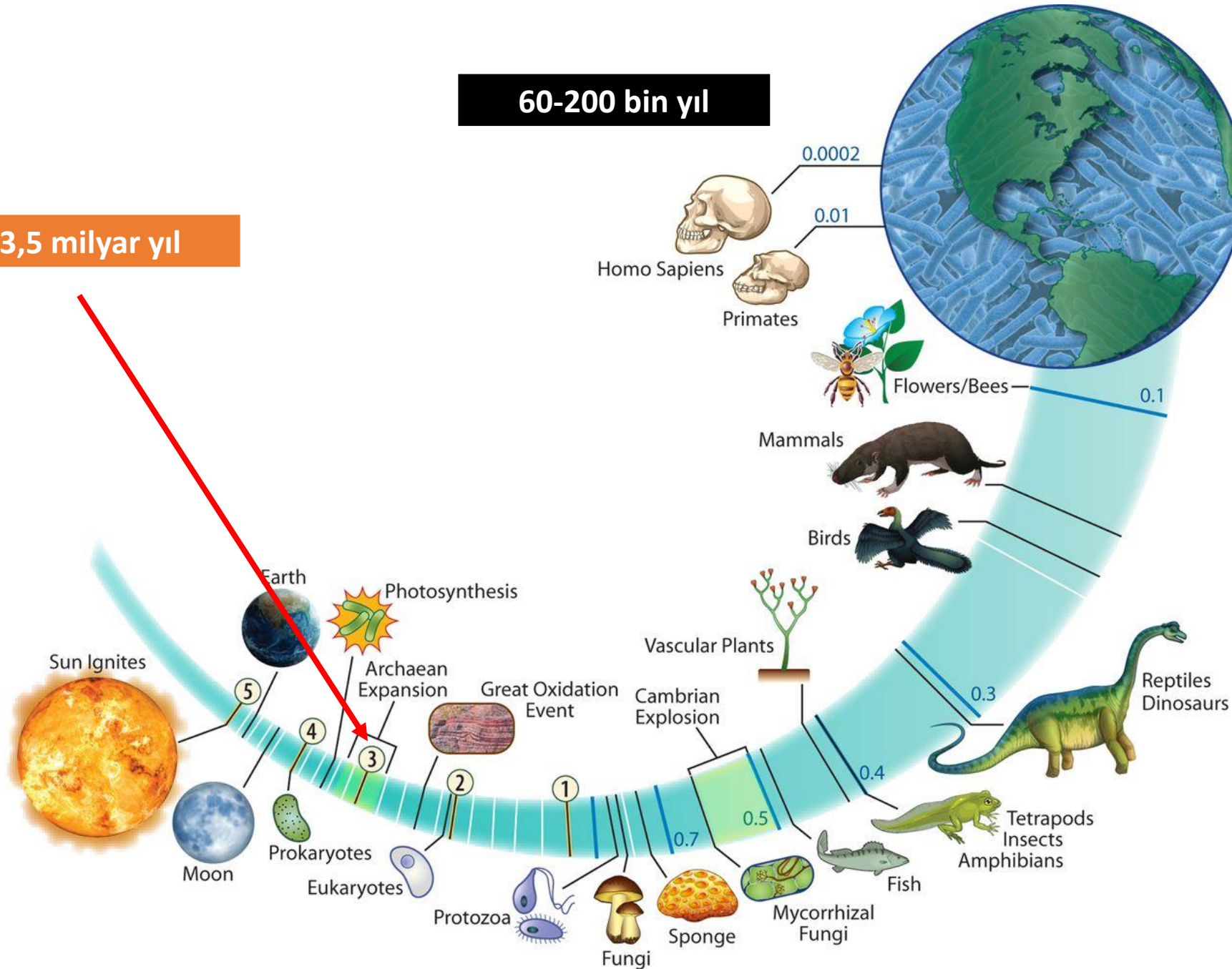


Antibiyotiklere Neden Direnç Gelişiyor ?

**Bakteriler Neden Antibiyotiklere Direnç
GELİŞTİRİYOR ?**

3,5 milyar yıl

60-200 bin yıl





Göbekli Tepe Şanlıurfa



Bakteriler: 3.500.000.000 yıl

Uygarlık tarihi 12.000 yıl

70-80 yıl

İnsan yapımı en
eski kült yapı
Göbekli Tepe.
MÖ ~10.000 yıl

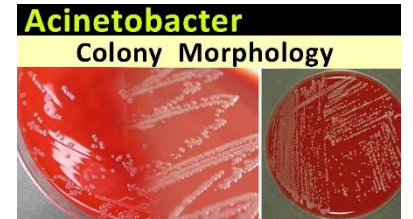
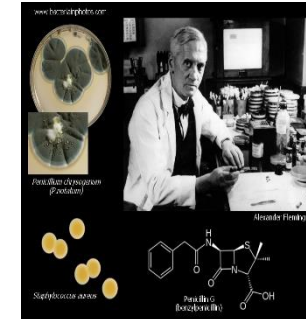
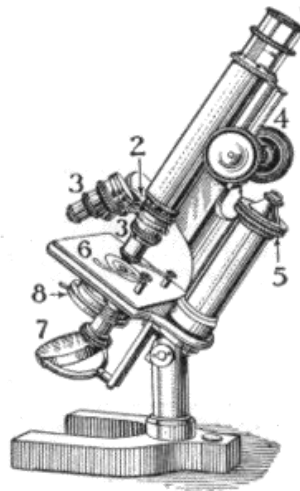
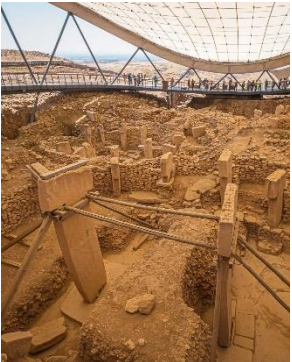
Yazının icadı.
Sümerler,
MÖ 3.500 yıl

Mikroskopun
keşfi.
17. yüzyıl

Penisilin keşfi: **1928**
Klinik kullanım: **1940**

Panrezistan
Acinetobacter
~2010

Uygarlığın
başlangıcı?



Biz daha iyisini yapana kadar en iyisi bu!

Otomobil reklamından

Bakteriyel enfeksiyonlarda;

**daha iyi tedavi seçeneklerini bulana kadar
antibiyotikleri kullanmaya devam edeceğiz**

Akılcı kullanmak!

Farmakokinetik

Antibiyotiğin vücuda alındıktan sonra; **emilim, biyoyararlanım, proteine bağlanma, dağılım, metabolizma** ve **atılım** süreçlerini inceler

«Vücudun ilaca olan etkisi»

Farmakodinami

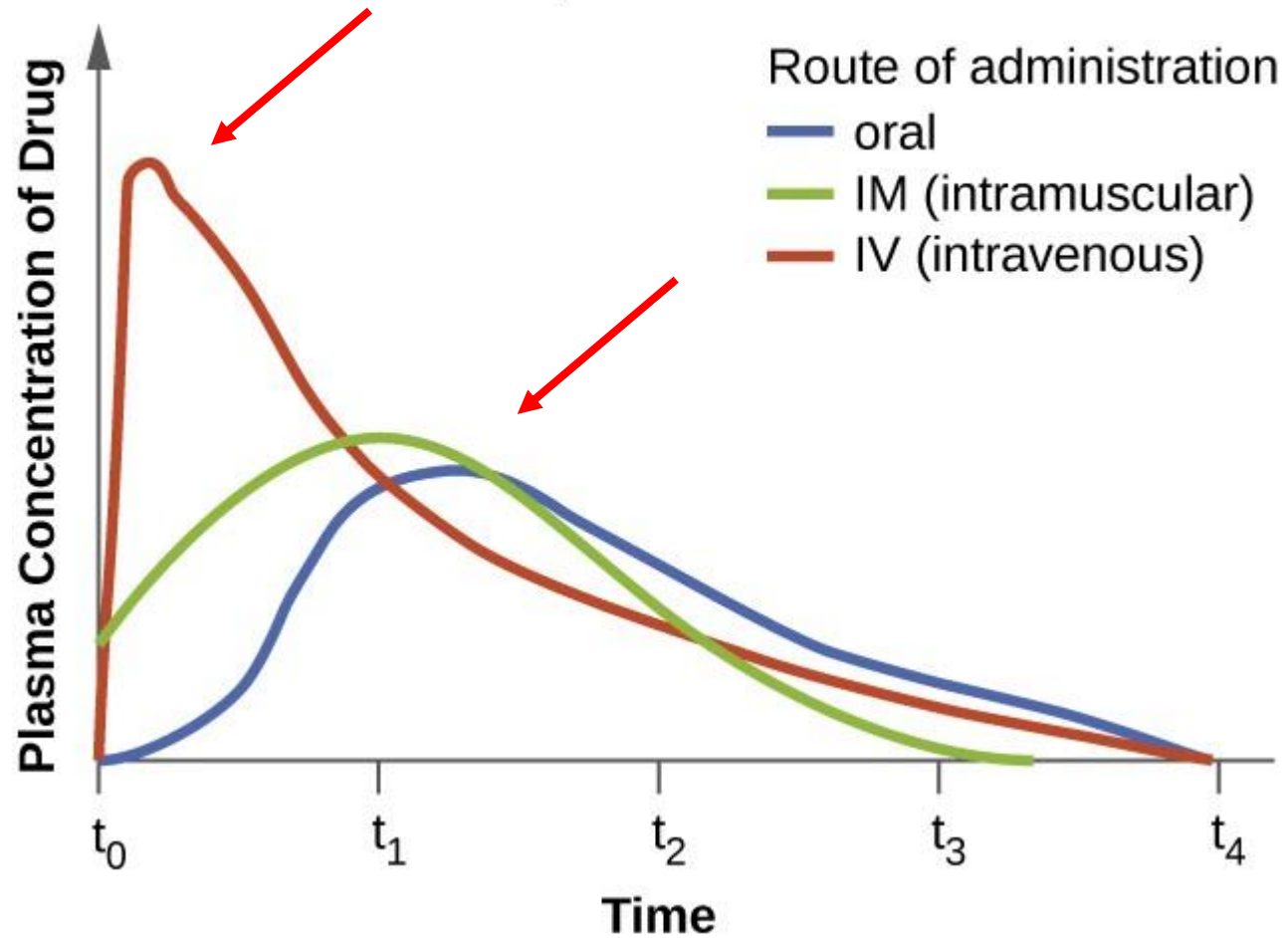
Zaman içinde antibiyotiğin serumda/dokularda değişen konsantrasyonu ve buna bağlı olarak **anti-mikrobik etkisini** inceler.

«İlacın vücutta oluşturduğu etki»

	Farmakokinetik
Emilim	Antibiyotiğin veriliş noktasından (iv, im, oral, topikal) genel kan dolaşımına geçişini tanımlar. İlacın ekstra-vasküler alandan intra-vasküler alana geçişini tanımlar %0-100 arasında değişir. <i>Neomisin <%3, Levofloksasin: %99</i>
Biyoyararlanım	Verilen antibiyotik dozunun genel dolaşıma geçen miktarını (%) tanımlar. Antibiyotiğin moleküler yapısına bağlıdır. Kusma, ishal, barsak iskemisi, gastrik pH vb. GIS'in anatomik ve fonksiyonel özelliklerinden etkilenir. <i>Florokinolonlar, metronidazol, linezolid, doksisisiklin, rifampisin</i>

Farmakokinetik
Emilim
Biyoyararlanım
Dağılım
Metabolizma
Atılım

Plasma Concentration of Drug as a Function of Response Time



	Farmakokinetik
Proteine bağlanma	Antibiyotiklerin bir kısmı plazma proteinlerine bağlanarak, bir kısmı serbest halde dolaşımda bulunur ve dokulara taşınır.
	Antibiyotiğin serum aktivite düzeyi serbest haldeki antibiyotik düzeyi ile doğru orantılıdır.
	<i>Bağlanma oranları yüksek değilse tedavi başarı oranları fazla etkilenmez.</i>
	Plazma proteinlerine yüksek düzeyde (>%95) bağlanan antibiyotikler bazı biyolojik membranları yeterli miktarda geçemez ve teröpatik etkinlik oluşmaz
	Menenjit, eklem enfeksiyonu, abse vb.
	Albumine bağlanan antibiyotikler için; Serum albümin düzeyi düşerse serbest antibiyotik miktarı artar. Serum bilirubin artarsa albüminin bağlanma kapasitesi azalır, serbest antibiyotik düzeyi yükselir.

Farmakokinetik

**Dağılım
Vd**

Antibiyotiğin dolaşımdan dokulara ve vücut boşluklarına difüzyonudur.

Antibiyotiğin dokuya geçiş oranı:
Tek doz antibiyotik sonrası
«*Doku Antib. Kons./ Serum Antib. Kons.*»

BOS, göz, meme dokusu, prostat: bir çok antibiyotiğin penetrasyonu çok azdır.

Aminoglikozidlerin plazma konsantrasyonları yüksek
ancak dağılım hacmi düşüktür.

Azitromisin gibi antibiyotiklerin dağılım hacmi çok yüksektir

Dağılım hacminin yüksek olması,
dokuda hücre içine iyi geçeceği anlamına gelmez.

Hücre içine yerleşen patojenler için
hücre içine geçen antibiyotikler tercih edilir



Hücre içi yerleşen bakteriler

Mycobacteria

Salmonella

Listeria

Leigonella

Chlamydia

Mycoplasma

vb.

«Hücre» içine iyi penetre olan antibiyotikler

Makrolidler

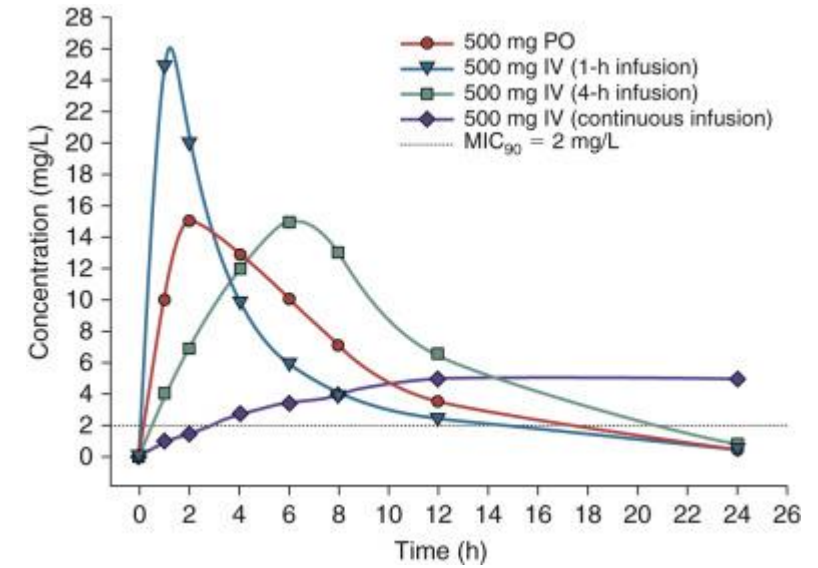
Florokinolonlar

Tetrasiklinler

Dağılım - Vd

Kan dolaşımından dokulara antibiyotik geçiş miktarı;

- Antibiyotığın molekül büyüklüğüne ve şekline
- Lipofilik – hidrofilik özelliklerine
- Proteine bağlanma oranı
- Aktif transport mekanizmaları
- Kardiyak output



Hidrofilik Antibiyotikler

Düşük Vd
Böbrekten atılım
Düşük hücre içi
penetrasyon

Aminoglikozitler
Beta-laktamlar
Linezolid
Glikopeptidler
Daptomisin
Kolistin

Lipofilik Antibiyotikler

Yüksek Vd
KC'den atılım
Yüksek hücre içi
penetrasyon

Kinolonlar
Makrolidler
Linkozamidler
Tetrasiklinler
Tigesiklin
Metronidazol

Dağılım Hacmi (Vd) Artar:

Kapiller kaçak
Vazodilatasyon
Hipoalbuminemi
Mekanik ventilasyon
Cerrahi drenler
Yanık
Plazmaferez vb.
Agresif sıvı tdv.

Hidrofilik ilaçların plazma
düzeyi düşer

Lipofilik ilaçların plazma
düzeyi değişmez

Çözüm:

Yükleme dozu
Kiloya göre doz ayarlaması

Metabolizma	Antibiyotiğin vücutta başka bir metabolite dönüştürülmesidir.
	Metabolitin anti-bakteriyel etkisi olabilir / olmayabilir
	Temel olarak karaciğerde gerçekleşir. (oksidasyon, redüksiyon, konjugasyon)
	Ağır hepatit yetmezlikte ; doz ayarlaması • Kloramfenikol • Klindamisin • Metronidazol • Tertrasiklin • Eritromisin
	

Metabolizmayı etkileyen faktörler
Genetik
Gıdalar
Bitkisel ürünler
Takviye ürünler
Gebelik

Atılım	Çoğu antibiyotik aktif formda böbrekler yoluyla atılır.
	Kreatinin klirensi 50 mg/dl üzerinde doz ayarlaması gerekmez (<i>bazı kaynaklarda 35 mg/dl</i>)
	Diyaliz cihazının klirensi normal böbreğin klirensinden daha düşüktür. Bu nedenle böbrekten atılan antibiyotiklerin yarılanma ömrü uzar.
	Böbrek dışında; • Safra yoluyla (Seftriakson), • İstestinal yolla (Azitromisin)



Böbrek yetmezliğinde;

Karaciğerden atılan bazı antibiyotikler için doz ayarlaması gerekmez

Kloramfenikol

Seftriakson

Klindamisin

Eritromisin

Rifampisin

Metronidazol

Farmakodinami

Hastaya antibiyotik verilışinden sonra geçen **zaman** ve antibiyotiğın **vücutta değışen konsantrasyonuna** bağlı olarak;
enfeksiyon bölgesinde değışen anti-mikrobik etkiyi inceler

Temel ölçütler

MİK – Minimal inhibitör konsantrasyon

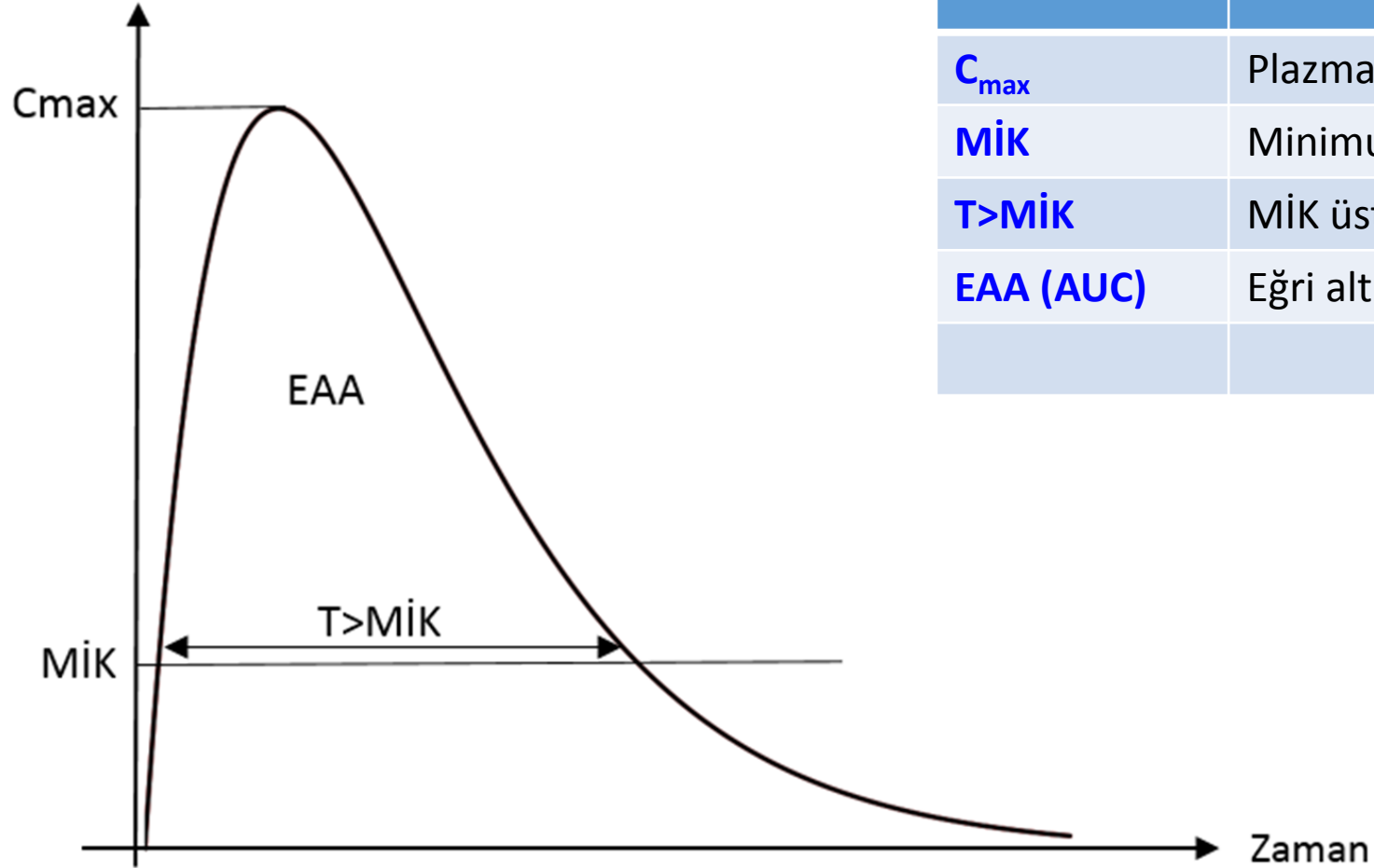
T>MİK – MİK üzerinde geçen zaman

Tepe konsantrasyon (C_{max})

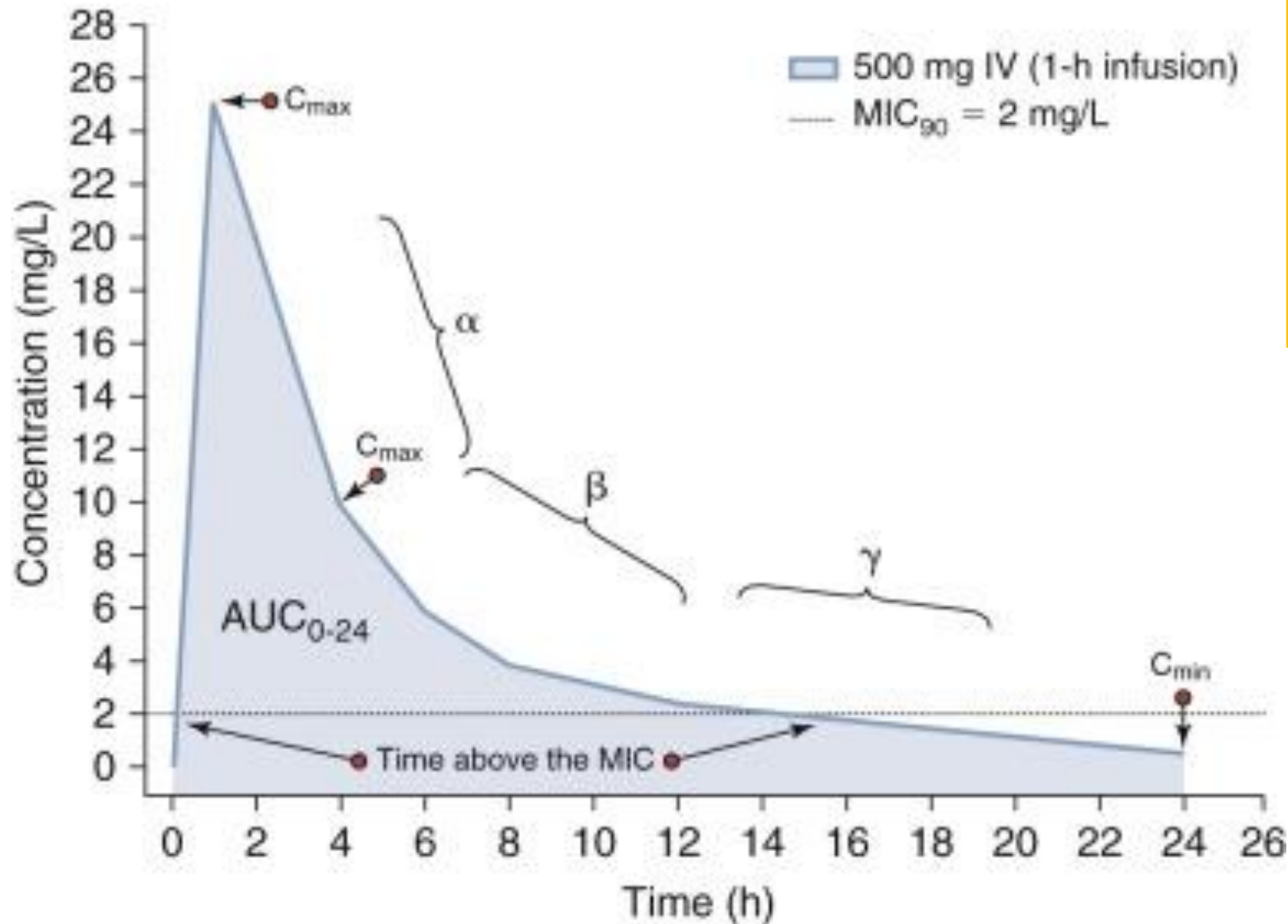
Tepe Konsantrasyon/MİK ($C_{max}/MİK$)

AUC/MİK

Konsantrasyon



C_{max}	Plazma tepe konsantrasyonu
Mik	Minimum inhibitör konsantrasyon
T>Mik	Mik üstünde geçen zaman
EAA (AUC)	Eğri altında kalan alan (Area under curve)



AUC 0–24: Area under the curve for first 24 hours after time 0;)

C max: maximum concentration;

MIC 90: minimum inhibitory concentration for 90% of isolates.

MİK – Minimal inhibitör konsantrasyon:

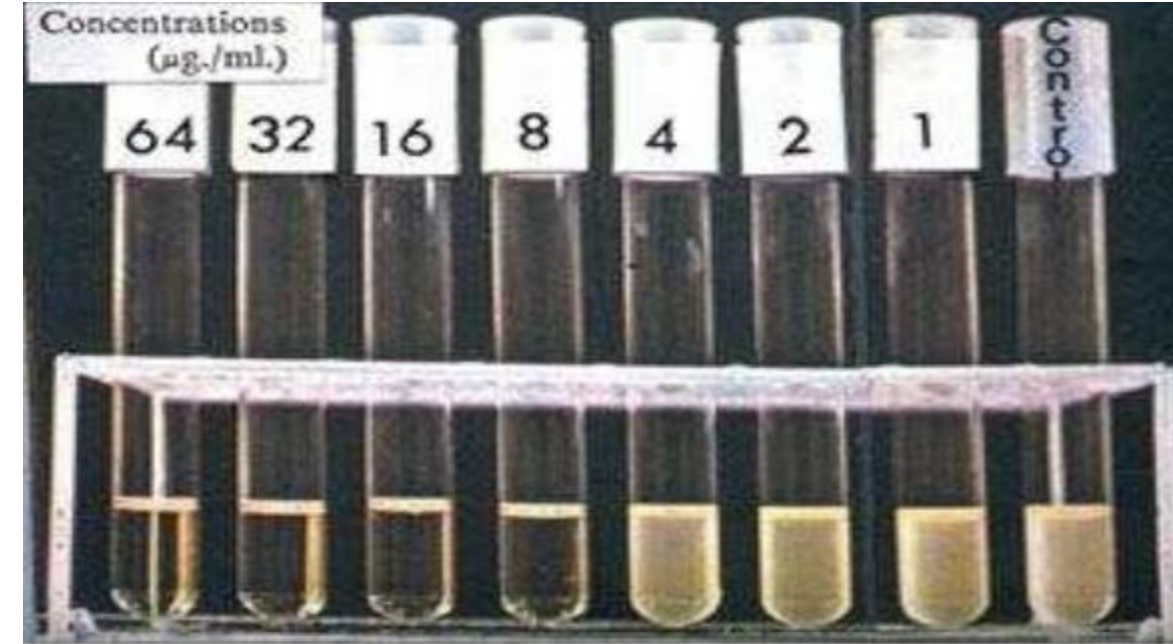
Bir antibiyotğin bir bakteri türünün üremesini
inhibe eden en düşük konsantrasyonu
(mg/L)

İnvitro bir testtir.

Statik bir testtir

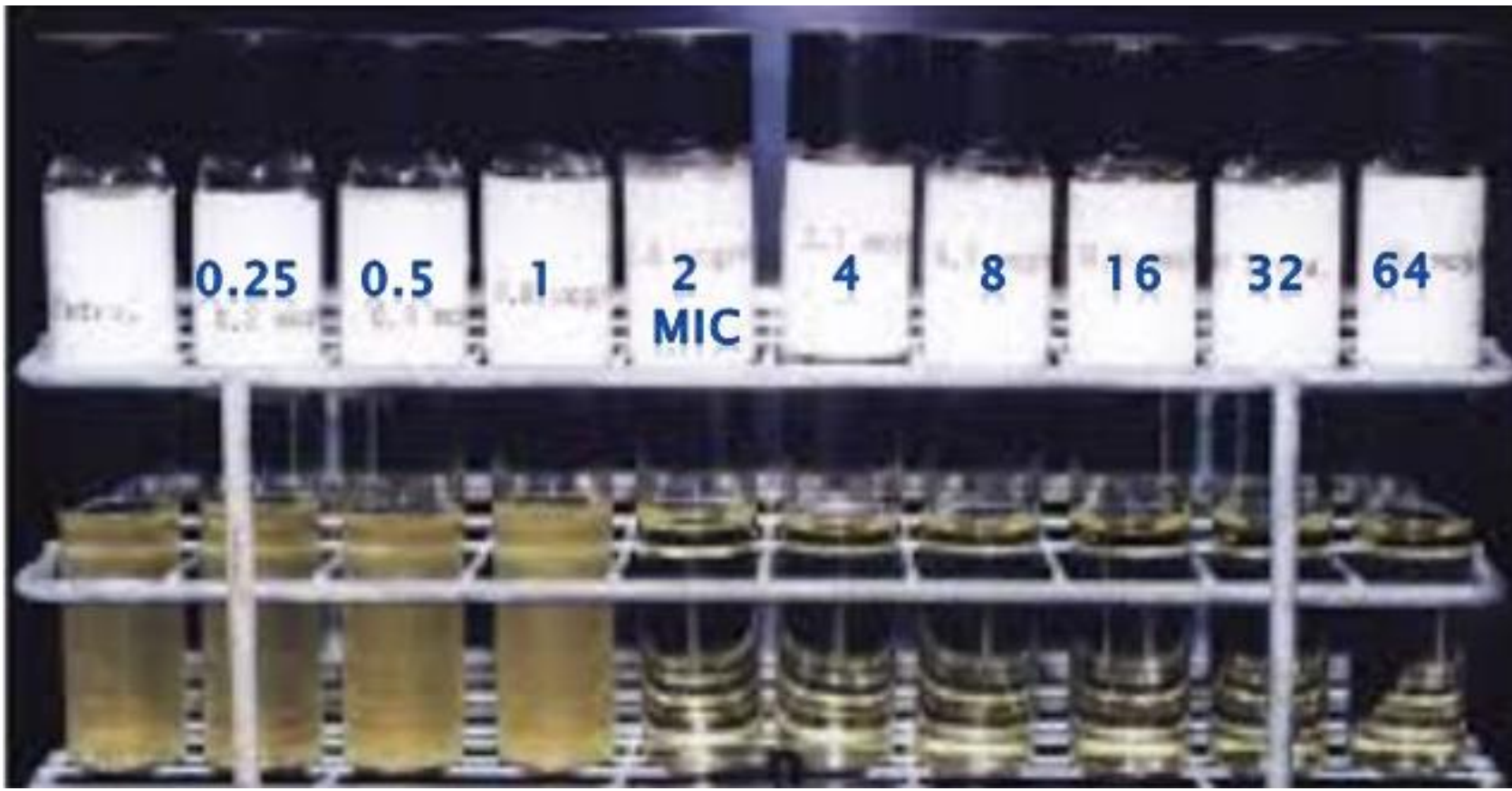
Öldürücü etkiyi değil,
inhibe edici etkiyi gösterir.

18-24 saat sonraki etkiyi (inkübasyon) gösterir



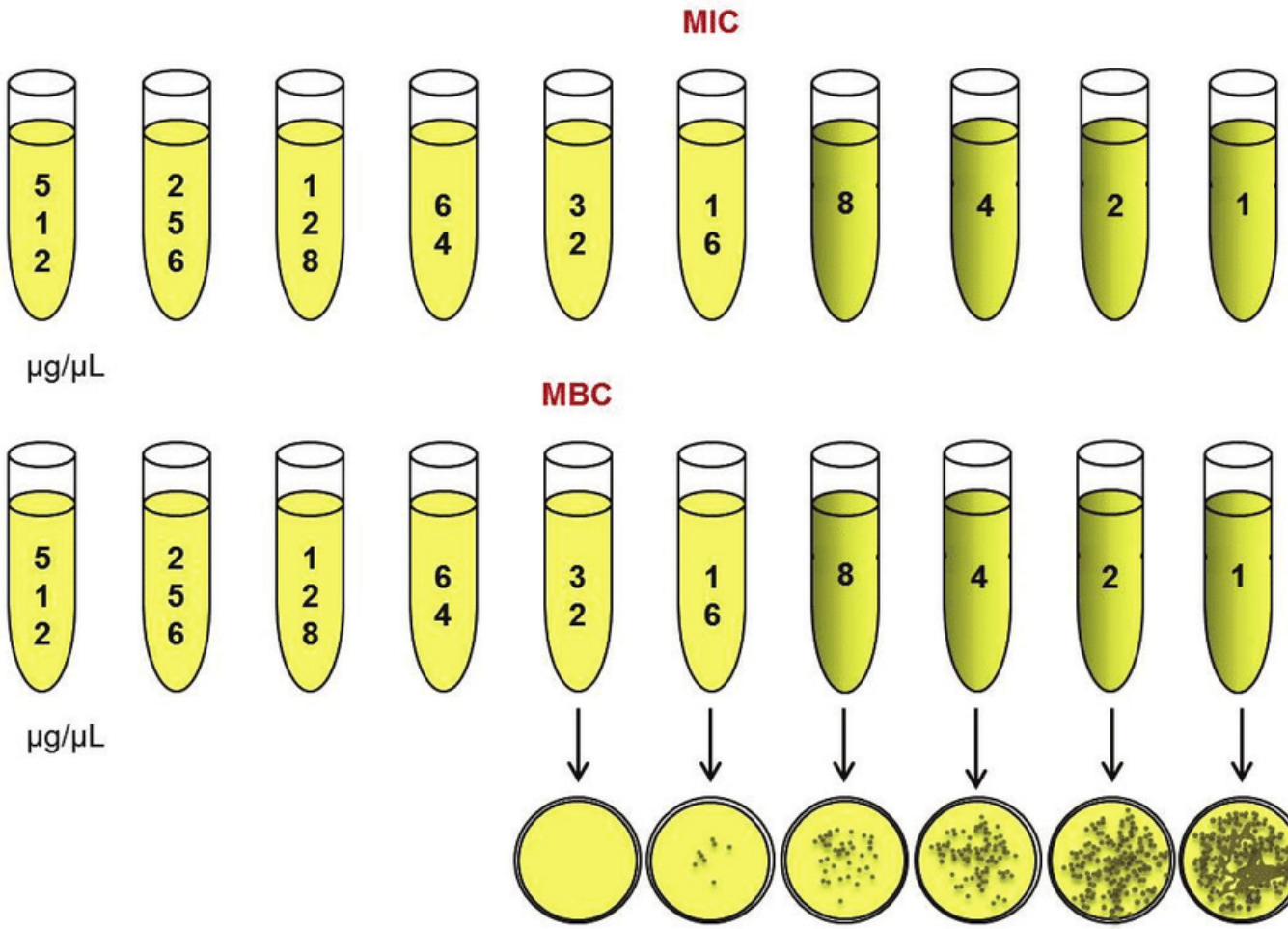
Tüpler içindeki antibiyotik
miktarı dilisyonel olarak
hazırlanır.

Her tüpe bakteri inoküle edilir
ve 18-24 saat inkübasyon



Görsel değerlendirmede;

üremenin baskılandığı
ilk tüp içindeki
antibiyotik
konsantrasyonu (MİK)



MIC

Bakteri üremesini
inhibe eden en düşük
konsantrasyon

**Minimal Bakterisidal
Konsantrasyon**

MBC

Bakterilerin **%99,9'**unu
öldüren konsantrasyon

Bakterisid - Bakteriostatik

İnvitro testler ile belirlenir.
ANCAK
Hastada farklı etkileşimler oluşabilir.

Enfeksiyon bölgesindeki **antibiyotik konsantrasyonu** ile doğrudan ilişkilidir.

Bakteriostatik antibiyotikler
yüksek konsantrasyonda bakterisid etki gösterirler

Bakterisid antibiyotikler
düşük konsantrasyonda yetersiz etkinlik gösterir.
Direnç gelişim riskini arttırır

Zamana Bağlı Etki

Bu grup antibiyotiklerde **maksimum etki MİK'in 4-5 katında** elde edilir.

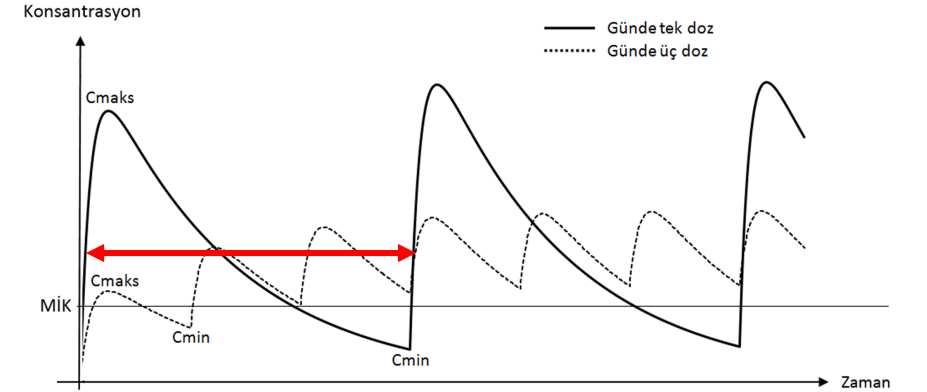
Fakat bunun üzerinde konsantrasyon ne kadar artarsa artsın bakterisidal etkinlikte değişiklik olmaz

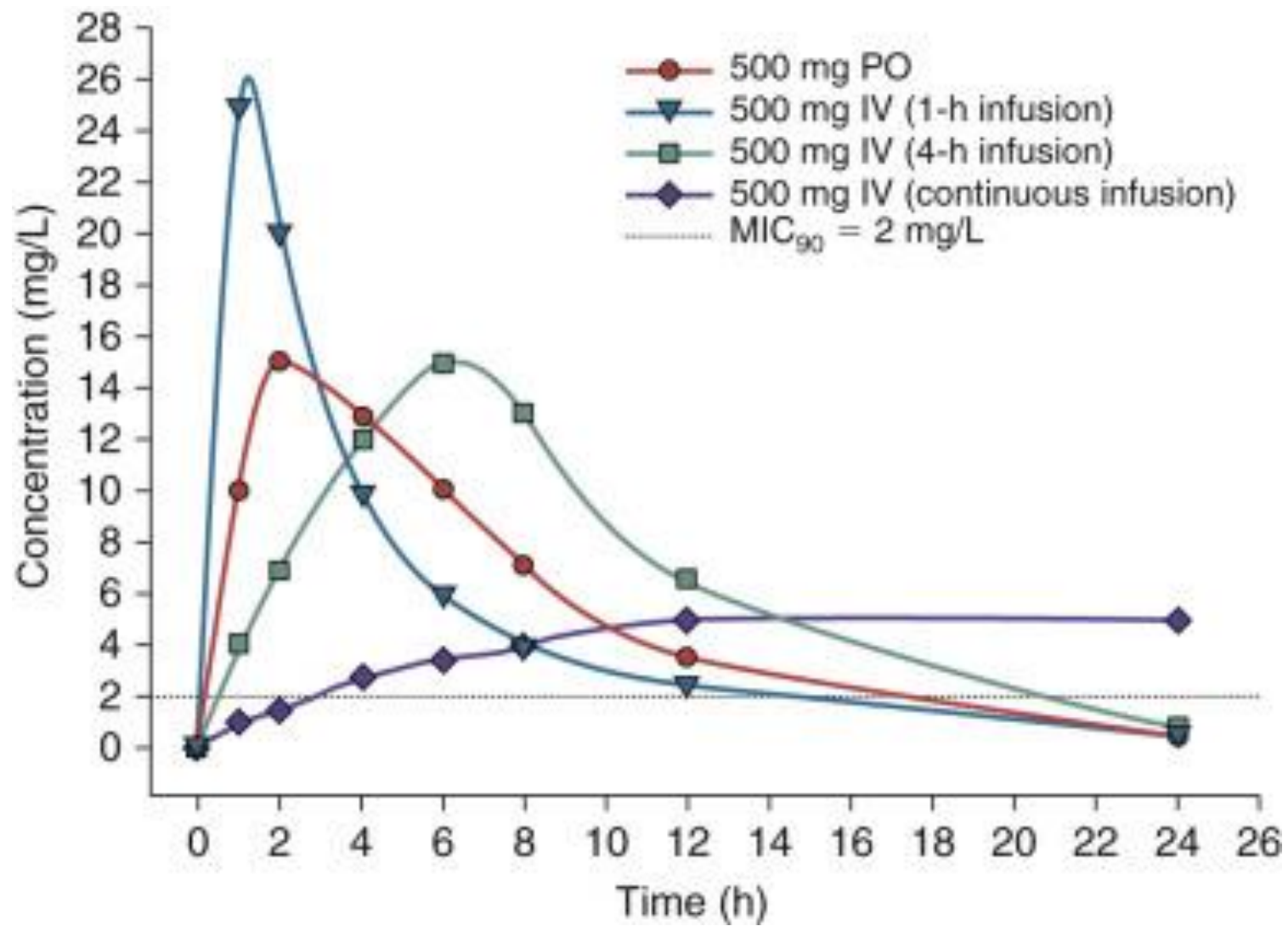
MİK üzerinde kalan **süre ne kadar uzunsa etkinlik o kadar iyidir.**

Yeterli etkinlik için;
genel olarak iki doz arasındaki sürenin **en az %40-50'sinin**
MİK üzerinde kalması istenir.

Zaman Bağımlı Etki Gösterenler

Penisilinler ($T > MİK$)
Sefalosporinler ($T > MİK$)
Karbapenemler ($T > MİK$)
Monobaktamlar ($T > MİK$)
Linezolid (EAA/MİK)
Klindamisin (EAA/MİK)
Vankomisin (EAA/MİK)





Zamana Bağlı Etki

Yeterli etkinlik için;
genel olarak iki doz arasındaki sürenin en az %40-50'sinin MİK üzerinde kalması istenir.

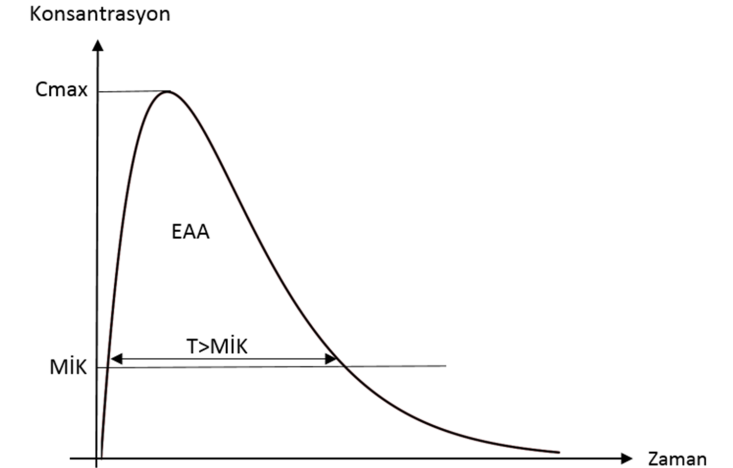
*Penisilin ve sefalosporinler ile yapılan bir çalışmada;
iki doz arasındaki sürenin %40-50'sinde antibiyotik konsantrasyonun MİK'in
üzerinde kalması ile %80-90 klinik başarı sağlanmış*

Karbapenemler ile yapılan bir çalışmada; iki doz arasındaki sürenin %20-30'unda antibiyotik konsantrasyonunun MİK üzerinde kalması tedavi başarısı için yeterli olmuştur.

*S. pneumonia ile yapılan bir hayvan modelinde (Penisilin ve Sefalosporin);
T > MIC %20'den küçükse mortalite oranı %100.
T > MIC %40-50 civarında mortalite yok*

Zaman Bağımlı Etki Gösterenler

Penisilinler (T>MİK)
Sefalosporinler (T>MİK)
Karbapenemler (T>MİK)
Monobaktamlar (T>MİK)
Linezolid (EAA/MİK)
Klindamisin (EAA/MİK)
Vankomisin (EAA/MİK)



Konsantrasyona Bağlı Etki

Enfeksiyon bölgesinde bu antibiyotiklerin konsantrasyonu ne kadar yükselirse öldürme gücü o kadar yüksek olur.

Genel kabul gören hedef: $C_{max}/MİK \geq 10$

$C_{max}/MİK < 3$ olduğunda; tedavi başarısızlığı ve antibiyotik direnci artmaktadır.

Glikopetidler (Vankomisin, Teikoplanin) zamana bağlı etki yanında konsantrasyona bağlı etki de gösterirler.

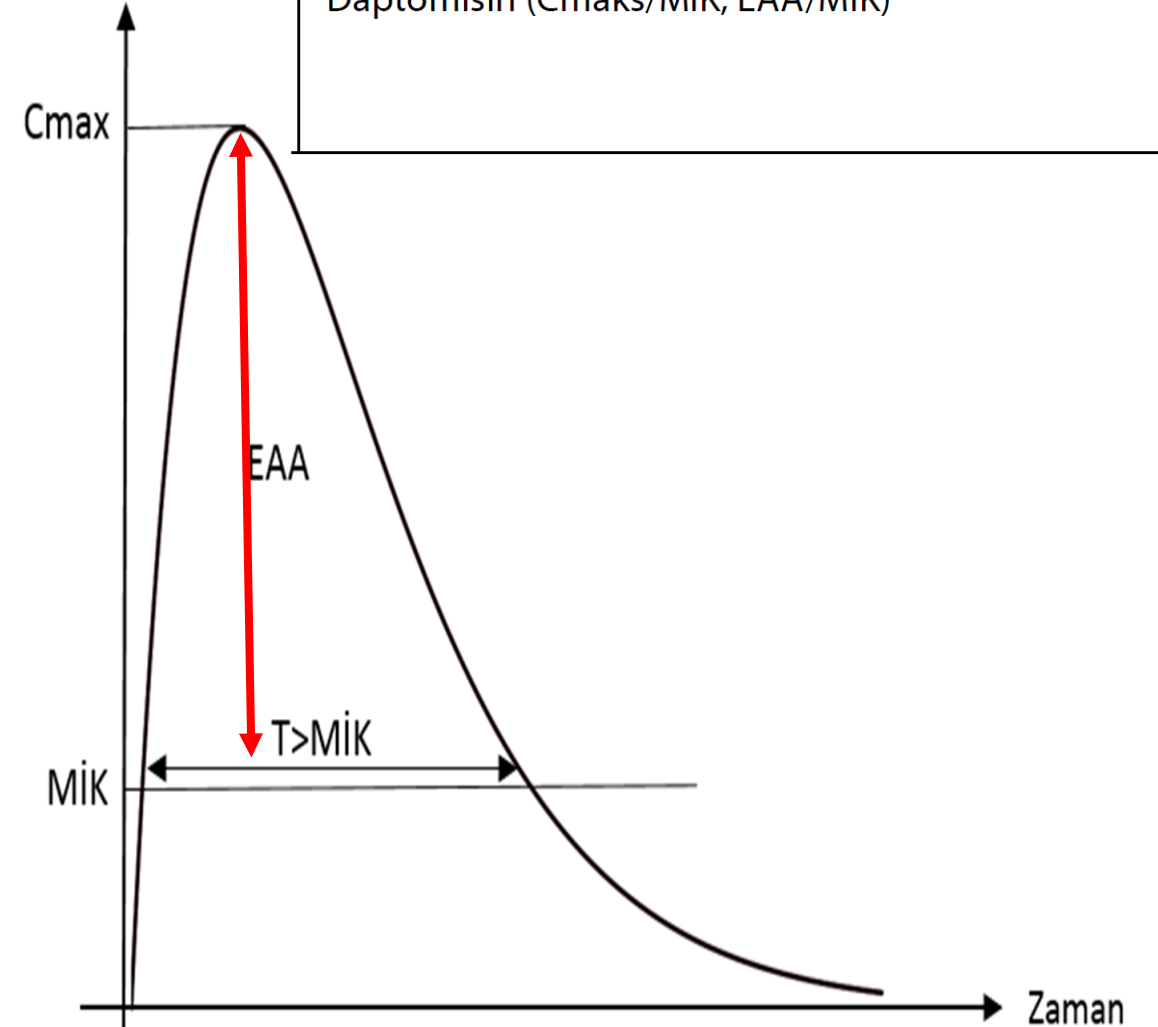
Yoğun bakım hastalarında; ilaç dağılım hacmi normal hastaya göre daha yüksektir. Tepe konsantrasyon daha düşüktür.
Yarılama ömrü uzar

YBÜ hastalarında;
zamana bağlı etki eden antibiyotikler avantajlıdır
Konsantrasyona bağlı etki eden antibiyotikler dezavantajlıdır.

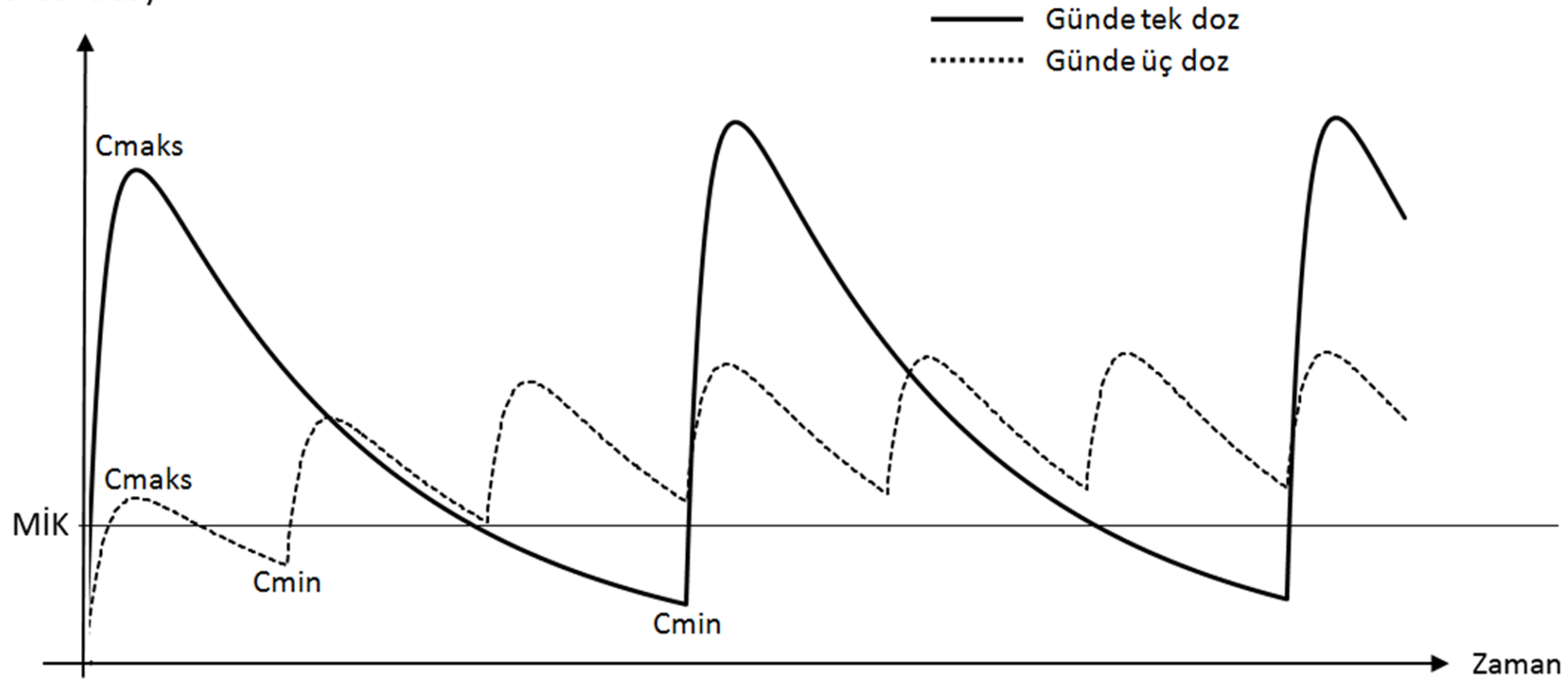
Konsantrasyon Bağımlı Etki Gösterenler

Aminoglikozidler ($C_{maks}/MİK$, EAA/ $MİK$)
Florokinolonlar ($C_{maks}/MİK$, EAA/ $MİK$)
Metronidazol $C_{maks}/MİK$, EAA/ $MİK$)
Daptomisin ($C_{maks}/MİK$, EAA/ $MİK$)

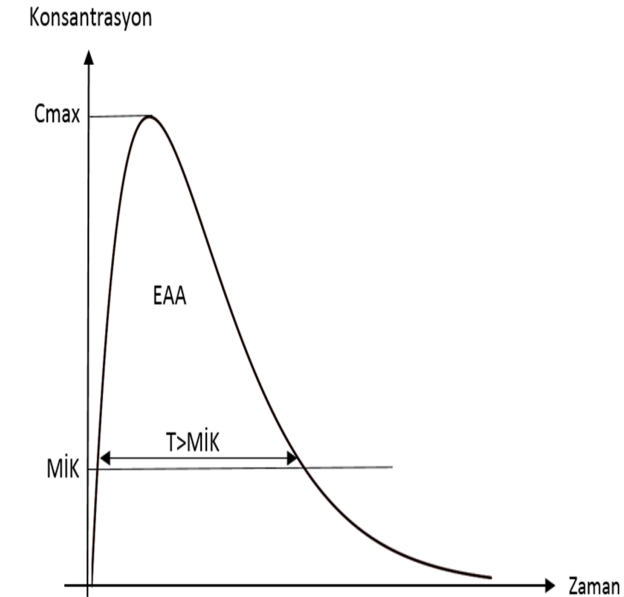
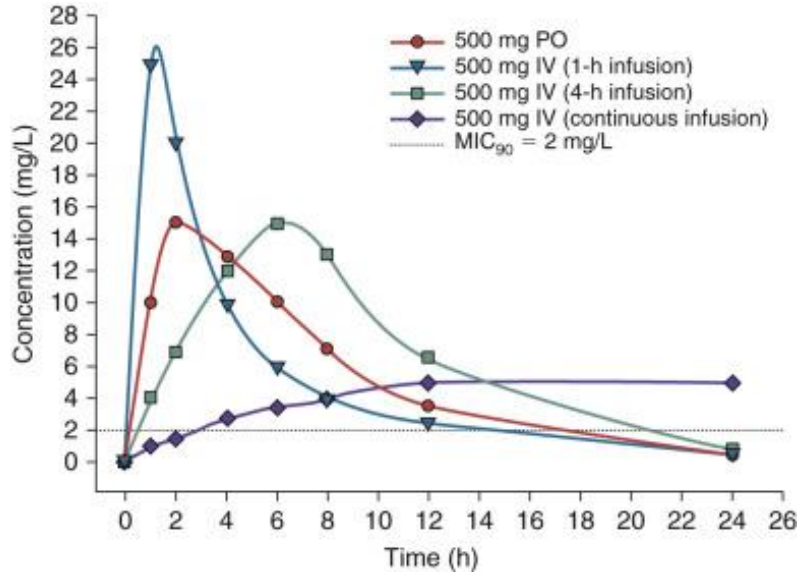
Konsantrasyon



Konsantrasyon



Zaman Bağımlı Etki Gösterenler	Konsantrasyon Bağımlı Etki Gösterenler
Penisilinler ($T > MIC$) Sefalosporinler ($T > MIC$) Karbapenemler ($T > MIC$) Monobaktamlar ($T > MIC$) Linezolid (EAA/ MIC) Klindamisin (EAA/ MIC) Vankomisin (EAA/ MIC)	Aminoglikozidler (C_{maks}/MIC , EAA/ MIC) Florokinolonlar (C_{maks}/MIC , EAA/ MIC) Metronidazol C_{maks}/MIC , EAA/ MIC) Daptomisin (C_{maks}/MIC , EAA/ MIC)



Post Antibiyotik Etki

Enfeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonu
MİK'in altına düştükten sonra
bir süre daha anti-mikrobik etki devam eder

Ancak bu bakteriler kobaylara inoküle edildiğinde enfeksiyon gelişir.

Antimikrobik tedavi planlanırken dikkate alınmaz.

PAE konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotiklerde daha belirgindir:

Aminoglikozid ve Florokinolonlar
Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı **2-6 saat** PAE gösterirler

Zamana bağlı etki gösteren antibiyotikler (Penisilin, Sefalosporin)
1-2 saat PAE gösterir.

PK/PD verilerinin Klinikte Kullanımı

- İnvitro modeller
- Hayvan deneyleri
- İnsan Faz 1,2,3 çalışmaları

☐ Klinik tedavi yanıtı (iyileşme, kür vb.)

☐ Bakteri eradikasyonu (kültür negatifliği)

☐ Laboratuvar yanıt (Lökositoz, CRP, prokalsitonin vb.)

Hedef

Antibiyotiğin

Enfeksiyon bölgesinde yeterli konsantrasyonlara ulaşması
yeterli konsantrasyon düzeyini koruyabilmesi

Ancak

Hasta özellikleri antibiyotiklerin PK/PD değerlerini önemli ölçüde değiştirir

Hastaya özel antibiyotik doz-pozoloji uygulamak için antibiyotik plazma düzeyinin takibi gereklidir

Teröpatik ilaç monitorizasyonu

PK/PD - Hasta Özellikleri

- Ciddi enfeksiyonlar
- Yüksek dirençli bakteri enfeksiyonları
- Obezite
- İmmünsüpresif hasta
- Böbrek yetmezliği
- Ciddi volüm replasmanı
- Kompartımanlar arası volüm kaymaları

Bölge	Sorun	Çözüm
Kan	Artmış Vd, artmış klirens	Yükleme dozu Sık doz uygulama
Akciğer	Yetersiz geçiş	Yüksek doz
Yumuşak doku (vasküler yetmezlik)	Yetersiz geçiş	Yüksek doz
Kemik	Yetersiz geçiş	Yüksek doz Uzun süreli tedavi
SSS	Yetersiz geçiş	BOS'a geçen antibiyotik Yüksek doz

Increased PK Parameters

Increased Vd

- Increased excess mass (adipose and lean tissue) - larger change with lipophilic vs hydrophilic drugs
- Hypoalbuminemia*
- Sepsis*
- Third spacing, edema*
- Fluid resuscitation*



Decreased Vd

- Increased renal blood flow
- Increased GFR
- Increased kidney mass
- Augmented renal clearance (ARC)*
- NFLD (affects drugs that are substrates of CYP2E1 and undergo xanthine oxidase or N-acetyltransferase reactions)

Decreased CL

- Age or obesity-related nephropathy
- Vascular disease, decreased cardiac output, decreased tissue perfusion
- NFLD (affects drugs that are metabolized by CYP3A4)
- Renal impairment, AKI, RRT*
- Hepatic impairment*

Decreased PK Parameters

Öneri

*Antibiyotiğin enfekte dokuda etkin konsantrasyonunu sağlamak için

**Dozu arttır
ve/veya
infüzyon süresini uzat.**

Obez hastalarda ciddi seyirli enfeksiyon varlığında PK/PD önerileri

Antibiyotik	Öneri	İnfüzyon süresi
Piperacillin- tazobactam	3*4,5 gr	Uzamış infüzyon (4 saat)
	4*4,5 gr	30 dakika
Sefepim, seftazidim	3*2 gr	Uzamış infüzyon
Meropenem	3*1 gr	Uzamış infüzyon
Siprofloksasin	3*400 mg iv 2*750 mg p0	
Levofloksasin	1*750 mg iv	

Hastanemiz koşullarında PK/PD kullanımı

Serum antibiyotik düzeyi bakamıyoruz.

Teröpatik antibiyotik monitörizasyonu yapabilmenin faydaları

- Ciddi enfeksiyonlarda
- Yüksek dirençli bakteri enfeksiyonlarında
- Obez hastalarda
- İmmünsüpresif hastalarda
- Böbrek yetmezliğinde
- Ciddi volüm replasmanlarında,
- Kompartımanlar arası volüm kaymalarında

PK/PD veriler ile antibiyotik tedavisi daha optimal uygulanabilir

- daha iyi klinik yanıt
- daha az direnç
- daha az yan etki

Akılcı Antibiyotik Kullanımı «Temel Algoritma»

Hastada ortaya çıkan belirti ve bulgular
bakteriye enfeksiyon ile mi uyumlu?

Ampirik antibiyotik tedavisi başlamadan
önce uygun **kültürler** alındı mı?

Olası **enfeksiyon etkenleri** nelerdir?

Olası enfeksiyon etkenlerine **hangi antibiyotikler etkilidir?**

Bu antibiyotiklerden hangileri
enfeksiyon bölgesinde **teröpatik konsantrasyonlara** ulaşır?

Seçtiğim antibiyotik bilinen **yan etkileri** açısından güvenli midir?
(ABY; karaciğer yetmezliği, miyasteni, epilepsi vb.)

Seçtiğim antibiyotik hastanın kullandığı **diğer ilaçlar ile etkileşir mi?**

Antibiyotik endikasyonu var mı?

**Tanının doğrulanması
Bakterinin tipi
Antibiyogram**

Kanıtı dayalı tedavi?

Bilgiye dayalı tedavi?

Dikkate dayalı tedavi

Araştırmaya dayalı tedavi



Hastaya temastan önce el hijyeni

Hastaya temastan sonra el hijyeni

Riskli yüzeylere temastan sonra el hijyeni