

AMİNOGLİKOZİDLERDE FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK İLİŞKİLER

Filiz AKATA

Aminoglikozidler *Streptomyces* ve *Micromonospora* türleri gibi toprak bakterilerinden elde edilen doğal veya semisentetik, yapısal benzerlik gösteren bir grup antibiyotik olup, protein sentezini bozarak bakterileri öldürmektedir. Aminoglikozid ailesinin üyeleri; streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, sisomisin, netilmisin, paromomisin, spektinomisin, dibekasin, isepamisin ve arbekasindir. Sisomisin, dibekasin ve arbekasin Türkiye'de ruhsat almamış üyelerdir. Aminoglikozidler aerob Gram negatif bakterilerin büyük bir çoğunluğuna, bazı mikobakterilere ve bazı protozoonlara karşı konsantrasyona bağlı olarak bakterisidal etki göstermektedirler (2,6,14).

Aminoglikozidlerin etkinliğinde farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Antibiyotik dozu ilaç konsantrasyonunu etkilemede önemlidir, fakat dozun etkisi absorpsiyon, temizlenme, doku konsantrasyonu ve bakteriyel duyarlılık gibi faktörlerden etkilenmektedir. İnsanlardaki veriler dozun sonucun zayıf bir göstergesi olduğunu; Cmax (maksimum serum düzeyi), AUC (konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan) ve Cmin gibi farmakokinetik parametrelerin sonuçla ilgili dahi iyi göstergeler olduğunu, fakat AUC/MIC (minimal inhibitör konsantrasyon), Cmax/MIC gibi farmakodinamik parametrelerin aminoglikozidler ve florokinolonlar için klinik ve bakteriyolojik etkinliği göstermede en iyi parametreler olduğunu göstermektedir (4,10).

İnsanlarda yapılan farmakodinamik araştırmalar aminoglikozidler için dozun klinik ve/veya bakteriyolojik sonuçla ilgili olmadığını göstermiştir (8-10). Aminoglikozidlerin post-doz konsantrasyonlarının klinik sonuç ile ilgili olduğu 25 yıldan fazla bir zamandır bilinmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu veya bakteremiye neden olan aerob Gram negatif çomaklar gentamisin ile tedavi edildiği zaman, tedavinin ilk üç gününde uygulanan > 5 mg/L'lik bir post-doz konsantrasyon iyi bir yanıtı neden olmuştur. Gram negatif çomakların neden olduğu pnömonisi olan hastalarda > 8 mg/L'lik post-doz konsantrasyonların yararlı sonuçlarla birlikte olduğu bildirilmiştir (10). Ancak aminoglikozidlerle tedavide Cmax/MIC'in klinik sonuçla en ilgili parametre olduğu bildirilmekte ve bu oranın >10 olması ideal olarak değerlendirilmektedir (9,10). Aminoglikozid ve florokinolonların mikroorganizmanın MIC değerinin 10-12 kat üzerindeki seviyelerde, mikroorganizmaları en iyi eradike ettiği gösterilmiştir. Eğer istenen tepe/MIC oranı sağlanırsa bakterilerin çoğu kısa bir süre içinde ölmekte ve sonuç

olarak ilacın temas süresinin etkisi minimal olmaktadır. Aminoglikozidler ve florokinolonlar konsantrasyona bağlı öldürücü etki göstermektedirler. Uzun süren post antibiyotik etki (PAE), serum seviyeleri MIC değerinin altına düştüğü zaman bakterilerin tekrar üremelerine karşı koruyucu etki gösterdiği için, büyük dozların seyrek aralıklarla uygulanması da mümkün olabilmektedir. Bu ilaçlar için bir doz rejiminin amacı konsantrasyonlarını en üst seviyeye getirmek olacaktı (4).

Aralıklı doz uygulaması ile karşılaştırıldığında, günde tek doz uygulama rejiminde daha yüksek bir olasılıkla aminoglikozid konsantrasyonlarının MIC değerini 10-12 kez aşacağı gösterilmiştir. Aminoglikozidler; konsantrasyona bağlı bakterisidal aktiviteye sahip olmaları, uzun süreli sub-MIC etkilerinin olması, dirençli popülasyonun önlenmesi, adaptif dirençten sakınmak ve toksisite ile sonuçlanan doku ve hücrelere geçişin azalması nedeniyle seyrek veya günde tek doz programıyla uygulanabilir (1). Klinik ve mikrobiyolojik sonuçları en üst seviyeye getirmeye ilaveten, aminoglikozidlerin yüksek doz seyrek uygulanmasını, geleneksel doz aminoglikozid uygulaması ile karşılaştırılan çift kör bir çalışmada günde tek doz uygulamanın nefrotoksisite oranını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (13).

Daha yüksek dozla (örn., 7 mg/kg) günde tek doz tedavinin 2100'den daha fazla hastada uygulandığı büyük bir çalışma Connecticut'ta Hartford Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir (11). *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı serum tepe/MIC oranını en iyi seviyeye getirmek için, 7 mg/kg'lık bir doz uygulanmıştır. Böbrek fonksiyonları normal ve azalmış olan hastalarda yeterli tedaviden emin olmak ve toksisiteyi en aza indirmek amacıyla doz ayarlanması ve izlenmesi için farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Günde tek doz 7 mg/kg ve 5 mg/kg için zaman profillerine karşı serum gentamisin sülfat ve tobramisin sülfat konsantrasyonlarını gösteren bilgisayar simülasyonu vasıtasıyla, *P.aeruginosa*'ya karşı serum tepe/MIC oranını (≥ 10) ideal seviyeye getirmek için 7 mg/kg dozun en iyisi olduğu saptanmıştır. Bu organizma Hartford Hastanesi'nde bu antibiyotiklerin tipik olarak 2 µg/mL'si ile inhibe olmaktadır. Bu 7 mg/kg'lık doz 50 mL'lik uygun bir intravenöz solüsyon içinde dilüe edilip bir saatlik bir zamanda uygulandığında, hedef serum tepe konsantrasyonu olan 20 µg/mL'ye ulaşmaktadır. Bu 7 mg/kg'lık doz 2 µg/mL'lik MIC değerine dayanmaktadır ve Hartford Hastanesi'ne özgüdür. Diğer hastanelerde eğer bu organizmanın duyarlılığı daha yüksek veya daha azsa, doz hedef organizmanın MIC₉₀ değerlerine göre ayarlanmalıdır.

Bilgisayar simülasyonunda bir bölmeli intravenöz model, 0.3 L/kg aminoglikozidinin sabit bir dağılım hacmi ile kullanılmıştır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda serum konsantrasyonları tipik olarak 12 saat içinde 0.5 µg/mL'nin daha altına düşmüş ve günün geri kalan kısmında esas olarak saptanamaz seviyelerde kalmıştır. Bu ilaçsız aralık toksisitenin azaltılması için çok önem taşımaktadır, çünkü daha fazla miktarda aminoglikozidin böbrek tubulus hücrelerinden, iç kulak dokuları ve sıvılarından dışarı çıkmasına izin vermektedir (1,11).

Gentamisin veya tobramisin aralıklı doz rejimi (1.5 mg/kg, her sekiz saatte bir) uygulanan, normal farmakokinetik parametreleri olan hastalarda serum tepe seviyeleri 4-5 µg/mL olarak, bir sonraki dozdan hemen önceki seviye (bazal) ise yaklaşık olarak 0.5 µg/mL olarak elde edilmektedir. Herhangi bir uzayan ilaçsız dönemin yokluğu aminoglikozidlerin böbrek tubuluslarından, iç kulak sıvıları ve dokularından dışarı çıkışını yavaşlatmakta ve dokularda daha fazla birikim ile sonuçlanmaktadır. Bu dokularda daha fazla aminoglikozid birikimi, günde tek doz uygulaması ile karşılaştırıldığında daha fazla nefrotoksiste ve ototoksiste olasılığı ile sonuçlanmaktadır. Aminoglikozidler devamlı infüzyon şeklinde uygulandıkları zaman, günde tek doz uygulananlar ile karşılaştırıldığında böbrek korteksinde ve korti organında daha yüksek aminoglikozid konsantrasyonları ölçülmektedir (1).

Toksiste riskinin düşük olduğu bazı hastalarda, aminoglikozid serum konsantrasyonlarını saptamaya hiç gereksinim olmayabilir. Bu hastalar 60 yaşından daha genç, normal serum kreatinin değerleri olan, beraberinde nefrotoksik ajanlar uygulanmayan ve kuadroplejisi veya amputasyonu olmayan kişilerdir. Bu hastalarda tipik doz aralığı 24 saattir. Bu hasta popülasyonunda serum kreatinin tayini her iki-üç günde bir önerilmektedir. Eğer tedavi bu grupta beş günden daha fazla devam edecekse, tedavinin beşinci günü ve daha sonra haftada bir, rastgele bir aminoglikozid konsantrasyonu bakılmalıdır. Yetersiz klinik ve farmakokinetik veri nedeniyle günde tek doz aminoglikozid uygulaması; uzun süreli periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulananlarda, gebe kadınlarda veya büyük yanıkları (vücudun > % 20'sinden fazlasını kapsayan), assiti veya enterokok endokarditi olan kişilerde önerilmemektedir (1).

Sonuç olarak zaman-ölüm eğrisine bakıldığında aminoglikozidlerin antibakteriyel etkisinin üç yüzü olduğu görülmektedir: Konsantrasyona bağlı öldürücü etki, postantibiyotik etkinin (PAE) varlığı ve diğer antibiyotiklerle sinerjizm (6).

Bakterisidal etki: Aminoglikozidler hızlı olarak bakterisidal etki gösterirler ve bakterileri öldürme hızları antibiyotik konsantrasyonu arttıkça artmaktadır. Standart in-vitro test sistemlerinde statik bir ilaç konsantrasyonu vardır. İn-vitro kinetik modeller ise ilaç konsantrasyonunda dalgalanmalara izin vererek, in-vivo farmakokinetikleri taklit etmektedir. Netilmisin ve amikasin için böyle bir modelde, test bakterileri-

nin tek bir bolus olarak 24 saatlik aminoglikozid dozuna maruz kalması ile yüksek tepe yapan ilaç konsantrasyonu sağlanmakta ve aynı total dozun düzenli aralıklarla küçük parçalar halinde uygulanmasından daha hızlı ölüm ve daha büyük çapta bir bakterisidal aktiviteyle sonuçlanmaktadır. Geçmişte toksiste korkusu nedeniyle yüksek konsantrasyonlardan sakınılmaktaydı. Günümüzde ise geçici yüksek konsantrasyonlar bir özellik olarak düşünülmekte ve günlük tek doz rasyonel aminoglikozid uygulamasının bir parçası olarak hizmet etmektedir (6).

Postantibiyotik etki: Postantibiyotik etki kısa antimikrobiyal temastan sonra bakteriyel üremenin kalıcı olarak basılanmasıdır. PAE in-vitro veya enfeksiyonun hayvan modellerinde ölçülebilir. İn-vitro olarak aminoglikozidler serum ve buyyonda *Paeruginosa* için bir-üç saat arasında değişen, *Enterobacteriaceae* üyeleri için 0.9'dan iki saate değişen devamlı bir PAE göstermektedirler. Bir aminoglikozid *Staphylococcus aureus* ile inkübasyondan sonra PAE gösterebilir, fakat *Streptococcus pneumoniae* ile temastan sonra göstermemektedir. Aminoglikozid konsantrasyonu arttıkça, PAE daha uzun sürmektedir. Bir aminoglikozidin indüklediği PAE, günlük tek doz rasyonel aminoglikozid uygulamasının ikinci parçasıdır (6).

Antimikrobiyal sinerji: Bir aminoglikozid ile hücre duvarına etkili bir antimikrobiyal (Örn., penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, glikopeptid) arasındaki sinerji pozitif bir etkileşimdir. Kombinasyondaki ilaçların etkisinin, her birinin tek başına etkisinden daha büyük olması temeline dayanmaktadır. Kısaca, etki aditiften daha fazladır. Sinerji başlangıçta endokarditli hastalardan izole edilen enterokok suşlarına karşı penisilin ve streptomisin kombinasyonu ile gösterilmiştir. Daha sonra çeşitli aminoglikozidler bir beta-laktam antibiyotik veya vankomisin ile kombine edildiği zaman viridans streptokoklar, *S.aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacteriaceae*, *Paeruginosa* ve diğer organizmalara karşı in-vitro sinerji gösterilmiştir (5,6).

Farmakoloji

Uygulama: Aminoglikozidler intravenöz olarak 15-30 dakikalık bir zamanda uygulanmaktadır. Eğer günlük tek doz olarak büyük dozlar uygulanacaksa, serum konsantrasyonunda hızlı bir yükselmenin nöromusküler blokajı kolaylaştırabileceği şeklindeki kuramsal riski azaltmak için 60 dakikalık bir infüzyon süresi daha uygun olabilir. Aminoglikozidler intramusküler uygulandığında tamamen absorbe olur ve 30-90 dakika arasında maksimum plazma seviyelerine ulaşır. Absorbsiyon hipotansiyonu olan hastalarda ve doku perfüzyon bozukluğu olanlarda gecikebilir (5,6). Kritik hastalarda özellikle şokta olanlarda ilacın intramusküler alandan absorbsiyonu zayıf perfüzyon nedeniyle azalabilir (3).

Gastrointestinal sistemden absorbsiyonları minimaldir. Oral veya rektal uygulamada %1'den daha azı absorbe edilir. Aminoglikozidlerin enflamasyonlu deriye topikal olarak uygulanması absorbsiyona neden olmaz veya minimaldir.

Fakat yaygın yanıklı hastalarda ilaç absorbe olabilir ve toksisiteye yol açabilir. Aminoglikozidler plevra veya periton boşluğuna uygulandığında hızla absorbe olur. Abdominal irrigasyon solüsyonlarında aminoglikozidlerin kullanımı önerilmemektedir, çünkü hızla absorbe olarak nöromusküler blokaj yaptığı bildirilmektedir (3,6).

Dağılım: Aminoglikozidler plazma proteinlerine çok az bağlanırlar (yaklaşık olarak % 10) ve suda çözünürlükleri fazla olduğu için serbestçe vasküler alana ve dokuların çoğunda interstisyel alana dağılmaktadır. Hücre içine penetrasyonu zayıftır ve kan-beyin, kan-beyin omurilik sıvısı bariyerlerini çok az geçerler. Bu nedenle ulaşılan konsantrasyonlar erişkinlerde Gram negatif çomak menenjitinin tedavisi için yetersizdir. Penetrasyon yeni doğanlarda biraz daha iyidir. Aksine sinovyal sıvı konsantrasyonları serum seviyelerinden hafifçe düşüktür. Safrada plazma konsantrasyonlarının sadece % 30'u kadar seviyede bulunur. Göz sıvılarına penetrasyonları zayıftır. Aminoglikozidlerin bronşiyal sekresyonlardaki konsantrasyonları da düşüktür (3,6). Aminoglikozidlerin gebeliğin ileri döneminde gebe kadınlara uygulanması ilacın fetal plazma ve amniyon sıvısında birikimi ile sonuçlanabilir (3). Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili risk kategorisinde aminoglikozidler D grubu içine girmektedirler (7).

Atılım: Aminoglikozidler vücutta metabolize edilmezler ve parenteral uygulamadan sonra % 99'u değişmeden böbrekler aracılığıyla atılır. Parenteral uygulamadan sonra bir saat içinde idrar konsantrasyonları plazma seviyelerinin 25-100 katını aşmaktadır. Aminoglikozidlerin serum yarı ömrü 1.5 - 3.5 saat iken, idrarda yarı ömrü 48-200 saattir. Tedavi kesildikten sonra 20 gün veya daha uzun süreyle idrarda düşük seviyede ilaç saptanabilir (6).

Farmakokinetik: Bazı aminoglikozidler günde üç defa, diğerleri günde iki defa uygulanmasına rağmen, tüm aminoglikozidler benzer farmakokinetiğe sahiptir. Başlangıçta vasküler alandan ekstrasvasküler alana dağılım fazı (α fazı) için 15-30 dakika gerekmede ve intravenöz infüzyonun sonlanmasından 30 dakika sonra serum tepe seviyelerine ulaşılmaktadır. İkinci faz olan eliminasyon fazında (β fazı) kinetik, glomerüler filtrasyon hızıyla belirlenmektedir ve tedavide doz ayarlanmasında en büyük öneme sahiptir. Normal böbrek fonksiyonu olan erişkinler ve altı aylıktan büyük çocuklarda, aminoglikozidlerin yarı ömürleri benzerdir ve 1.5-3.5 saat arasında değişmektedir. Yarı ömür ateşli hastalık sırasında kısalmır, böbrek fonksiyonlarının azalmasına yol açan herhangi bir olayda ise uzamaktadır. Yaşlılarda aminoglikozid yarı ömrünün uzaması yaşla ilgili olarak böbrek fonksiyonunda azalma nedeniyledir (6).

Aminoglikozid kullanımı ile ilgili özel problemler

1. Toksisite: Beta-laktam, monobaktam ve florokinolon gibi antibiyotiklerin aksine, aminoglikozidler belirgin entrensek toksisiteye sahiptir. Aminoglikozid kullanan hastaların $\geq 5 - 10$ 'unda ototoksisite veya nefrotoksisite gelişmektedir. Toksisite riski aminoglikozidleri kullanmadan ön-

ce ve kullanım sırasında, özellikle uzun süreli (> 7 gün) kullanımında düşünülmelidir (12).

2. Toksik-terapötik oranın dar olması: Aminoglikozidlerin etkili ve toksik konsantrasyonları arasındaki sınır dardır (12).

3. Enfeksiyon yeri ve koşullarının potansiyel aktiviteyi etkilemesi: a) Gram negatif bakteri pnömonilerinde gentamisin serum seviyelerinin yarısından daha azı bronşiyal sekresyonda ölçülmektedir. İlaveten pH'ın < 7.4 olduğu sıvılarda, örneğin balgamda antibiyotiğin etkisi azalacaktır. b) Aksine üriner sistem enfeksiyonlarında, gentamisin ve diğer aminoglikozidler idrarda konsantre olmaktadır. c) Aminoglikozidlerin aktivitesi abse gibi ortamın hipoksik ve pH'ın düşük olduğu ortamlarda ve aminoglikozidleri inhibe edebilen divalen katyonları içeren doku nekrozunun varlığında sınırlıdır (3,6,12).

4. Serum seviyelerinin izlenmesi: Antibiyotiğin etkili seviyelerde olduğundan emin olmak ve toksisiteyi en aza indirmek için aminoglikozidlerin serum seviyelerinin izlenmesi önemlidir (5,6,12).

5. Aminoglikozid kullanımını sınırlayan diğer durumlar: a) Oral absorpsiyonun zayıf olması b) Beyin omurilik sıvısına çok az geçebilmesi (3,5,6,12).

Klinik endikasyonlar

Empirik tedavi: Aminoglikozidler, *Paeruginosa* dahil, aerob Gram negatif çomakların neden olduğundan şüphelenilen enfeksiyonların empirik tedavisinde etkilidir. Kültür için uygun örnekler alındıktan sonra aminoglikozidler genellikle aerob koklar ve/veya anaerob bakterilere karşı etkiyi arttırmak amacıyla diğer sınıflardan bir veya daha fazla antibiyotikle kombine edilmektedir (5,6).

Aminoglikozidler *S.aureus*'a in-vitro etkilidir, fakat beraberinde antistafilokokkal beta-laktam veya vankomisin uygulanmadıkça 24 saat içinde dirençli küçük koloni varyantları ortaya çıkmaktadır. Enterokok türlerine karşı etkili olması için beraberinde etkili bir penisilin veya vankomisin verilmesi gerekmektedir. Aminoglikozidlerin pnömokoklar ve anaerob organizmalara karşı da etkisi yoktur. Bu nedenlerle aminoglikozidlerin tek başına kullanımı nadirdir. Aminoglikozidlerin beklenen etki spektrumu veya aditif ya da sinerjistik etkinin sağlanması amacıyla, sıklıkla bir beta-laktam antibiyotik, vankomisin veya anaerob bakterilere etkili bir antibiyotik ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Bazı mikobakteriyel enfeksiyonlar hariç, bir aminoglikozid ile bir florokinolonu kombine etmeye gerek yoktur. Febril nötropenik hastalarda da aminoglikozidler asla tek başına kullanılmamalıdır (5,6).

Spesifik tedavi: Tedavi başladıktan bir-iki gün sonra hasta stabil olduğu, hastalık süreci daha iyi anlaşıldığı ve hastanın başvurduğu sırada alınan kültürlerin sonuçları çıktığı zaman, hastanın antimikrobiyal tedavisinin özgüllüğünü arttırmak mümkün olabilir. *Enterobacteriaceae* üyelerinin veya *P.aeruginosa*'nın etken olduğu enfeksiyonlarda kombi-

nasyon tedavisi içinde aminoglikozidler kullanılmaktadır. Eğer *P.aeruginosa* izole edilmişse, sıklıkla bir aminoglikozid ile antipsödomonal bir penisilin (örn., tikarsilin) veya antipsödomonal bir sefalosporin (örn., seftazidim) ile tedaviye devam edilmektedir. Nötropenik olmayan, hafif şiddetteki üriner sistem infeksiyonlu hastalarda bir aminoglikozid ile monoterapi yeterli olmaktadır. Hayvan modellerinde ve in-vitro olarak daha fazla etki gösterdiği için, *P.aeruginosa* infeksiyonlarında tercih edilecek aminoglikozid tobramisin'dir. Gentamisin *Serratia* spp.'ye karşı in-vitro daha fazla etkili olduğu için, *Serratia* patojen olduğu zaman tercih edilmektedir. Diğer aerob Gram negatif çomaklar için amikasin, gentamisin, netilmisin ve tobramisin'in eşit etkili olduğu görülmektedir.

Streptomisin ve gentamisin'in veba ve tulareminin tedavisinde monoterapiye etkili olduğu, gentamisin'in doksisisiklinle birlikte bruselloz tedavisinde kullanılabileceği bilinmektedir.

Streptomisin *Mycobacterium tuberculosis*'in tedavisinde kullanılmaktadır. Yaygın *Mycobacterium avium intracellulare* infeksiyonu olan hastalarda kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak amikasin kullanılabilmektedir.

Paramomisin bu güne kadar AIDS'li hastalarda kriptosporidyum infeksiyonlarına karşı etkinliği gösterilen yegane ilaçtır. Sadece oral yolla kullanılabilir. Aynı neomisin gibi parenteral kullanımı çok toksiktir. Spektinomisin *Neisseria gonorrhoeae* için parenteral olarak kullanılabilen bir antibiyotiktir.

Aminoglikozidler sıklıkla kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Aerob Gram negatif çomaklara karşı etkili olduğu bilinen farklı sınıflardan antibiyotiklerin mevcut olması nedeniyle, sıklıkla aminoglikozid tedavisinin iki-üç gün sonra kesilmesi ve eşit olarak etkili fakat potansiyel olarak daha az toksik olan bir alternatif geçilmesi önerilmektedir (5,6).

Aminoglikozidlerin uygulanması

Aminoglikozidler böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda günde birden fazla doz uygulanabilecek şekilde lisans almış antibiyotiklerdir. Örneğin; streptomisin ve amikasin günde iki kez; gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasin günde üç kez uygulanabilir. Bir alternatif olarak aminoglikozidler günde tek doz olarak da uygulanabilmektedir (6).

Klasik uygulama (Günde birden fazla doz uygulanması)

a) **Yükleme dozu:** Aminoglikozid rejimleri başlangıçta yükleme dozu, daha sonra idame dozları şeklinde uygulanmaktadır. Yükleme dozunun amacı hızla plazma tepe konsantrasyonuna ulaşmaktır. Yükleme dozunun seçilmesinde önemli değişkenler vücut ağırlığı ve beklenen dağılım hacmidir. Aminoglikozidlerin yükleme dozu hesaplanırken böbrek fonksiyonları dikkate alınmamaktadır. Erişkinlerde ideal vücut ağırlığına (kg) göre hesaplanmaktadır. Gentamisin, tobramisin ve netilmisin için yükleme dozu 2 mg/kg olarak, amikasin için ise 7.5 mg/kg olarak uygulanır (5,6,12).

b) **İdame dozları:** Aminoglikozidlerin atılımı böbrekler

yoluyla olmaktadır. Bu nedenle idame dozları böbrek fonksiyonlarını hesap etmeyi gerektirmektedir. İdame dozları hastanın kreatinin klirensine göre belirlenmektedir. Kreatinin klirensi < 80 mL/dk ise, ilaç birikimini önlemek için idame dozlarının azaltılması gerekmektedir. Doz ayarlaması yapılırken ya doz aralıkları açılmaktadır, ya hastaya uygulanan doz azaltılmaktadır ya da her ikisinin kombinasyonu uygulanmaktadır (5,6).

Aminoglikozidler hemodiyalizle uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle her hemodiyalizin sonunda ilave dozun uygulanması gereklidir. Diyalizin süresi ve diyaliz makinesinin tipi uzaklaştırılan ilaç miktarını etkileyeceğinden, serum aminoglikozid seviyelerinin izlenmesi gereklidir (5, 6).

Serum seviyesi ölçümleri

Serum tepe seviyesinin antibakteriyel etkinliği sağlamada کافی derecede yüksek olduğunu onaylamak için bu seviyelerin bilinmesine gereksinim vardır. Serum tepe seviyeleri özellikle ödemli hastalarda, baktereminin indüklediği kapiller sızıntı durumlarında veya ilaç dağılım hacminin muhtemelen değiştiği diğer hastalık durumlarında önemlidir. Bazal serum seviyeleri böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için elde edilmektedir. Eğer bazal seviye tahmin edilenden daha yüksekse, böbrek fonksiyon bozukluğunun beklenenden daha büyük olduğunu göstermektedir. Böbrek fonksiyonunda bir değişiklik olmadıkça, her gerekli doz düzenlemesinden sonra aminoglikozid serum seviyelerine tekrar bakulmasına genellikle gerek yoktur. Aminoglikozidler uygulanırken, serum kreatinin konsantrasyonu haftada iki kez saptanmalıdır (5).

Günde tek doz aminoglikozid uygulaması

Günde tek doz aminoglikozid uygulaması dört eksperimental gözleme dayanmaktadır:

a) Eksperimental nefrotoksisite ve ototoksisite günde tek doz aminoglikozid uygulanan hayvanlarda, aynı total dozun gün içinde bölünmüş olarak uygulanmasından daha az ciddiyeftedir (5,6,12).

b) Postantibiyotik etki.

c) Konsantrasyona bağlı olarak bakterilerin öldürülmesi.

d) Günde tek doz uygulama teorik olarak adaptif direncin negatif etkisini önlemektedir.

Klinik tecrübeler

Günde tek doz aminoglikozid uygulaması ile ilgili klinik tecrübeler ciddi hastaları ve nötropenik hastaları içeren geniş bir hasta grubunu içermektedir. Çalışmaların çoğunda ve nötropenik hastalar dahil tüm çalışmalarda aminoglikozidler beraberinde aerob Gram negatif çomaklara etkili bir beta-laktam ile birlikte uygulanmıştır. Çeşitli çalışmalarda gentamisin, tobramisin, netilmisin veya amikasin kullanılmıştır. İlaçlar arasında belirgin bir fark yoktur ve antibakteriyel etkinliğin azalması veya başarısızlığı hakkında bilgi de bulunmamaktadır. Nefrotoksisitenin sıklığında bir azalma ve başlangıç zamanında uzama saptanmıştır. Anlamlı ototoksisite verisi mevcut değildir (5,6).

Doz uygulaması: Günde tek doz aminoglikozid uygulamasında her doz bir yükleme dozudur. Hastanın kreatinin klirensi, ideal vücut ağırlığı ve Cockcroft ve Gault formülüne göre hesaplanır. Daha fazla bilgi elde edilene kadar, hastanın hesaplanan kreatinin klirensi ≥ 80 mL/dk ise gentamisin veya tobramisin 5.1 mg/kg/gün dozunda, netilmisin

6 mg/kg/gün dozunda, amikasin ise 15 mg/kg/gün dozunda uygulanmaktadır. Kreatinin klirensi 30-80 mL/dk arasında olan hastalar için doz aralığı 24 saat olarak devam ettirilip, doz azaltılmakta; kreatinin klirens < 30 mL/dk ise doz aralığı 48 saate uzatılmaktadır (5,6).

KAYNAKLAR

- 1- Ambrose PG, Owens RC, Grasela D: Antimicrobial pharmacodynamics, *Med Clin North Am* 84:1431 (2000).
- 2- Chambers HF: Aminoglycosides and spectinomycin, "BG Katzung (ed): *Basic & Clinical Pharmacology*, 8. baskı" kitabında s. 784, McGraw-Hill, New York (2001).
- 3- Chambers HF, Sande MA: The aminoglycosides, "JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, AG Gilman (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. baskı" kitabında s.1103, McGraw-Hill, New York (1996).
- 4- Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis* 26:1 (1998).
- 5- Gilbert DN: Aminoglycosides, "RK Root et al (eds): *Clinical Infectious Disease: A Practical Approach*" kitabında s. 273, Oxford University Press, New York (1999).
- 6- Gilbert DN: Aminoglycosides, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5.baskı" kitabında s. 307, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 7- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 32. baskı, s. 57, Antimicrobial Therapy, Hyde Park (2000).
- 8- Kashuba ADM, Bertino JS, Nafziger AN: Dosing of aminoglycosides to rapidly attain pharmacodynamic goals and hasten therapeutic response by using individualised pharmacokinetic monitoring of patients with pneumonia caused by gram-negative organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1842 (1998).
- 9- Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS: Optimising aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 43:623 (1999).
- 10- MacGowan AP: Role of pharmacokinetics and pharmacodynamics: does the dose matter?, *Clin Infect Dis* 33 (Suppl 3):238 (2001).
- 11- Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R: Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients, *Antimicrob Agents Chemother* 39:650 (1995).
- 12- Reese RE, Betts RF: Aminoglycosides, "RE Reese, RF Betts (eds): *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 1240, Little, Brown and Company, Boston (1996).
- 13- Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL: Prospective evaluation of the effect of an aminoglycosides dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity, *Antimicrob Agents Chemother* 43:1549 (1999).
- 14- Willke Topçu A: Aminoglikozidler, "A Willke Topçu, G Söyletir, M Doğanay (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*" kitabında s. 214, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).