

Yoğun Bakım Hastasında Polifarmasinin Getirdiği Sorunlar

Antibiyotik Tedavisinin Farmakokinetik/Farmakodinamik Yönü: Temel Kavramlar ve Parametreler

Alper B. İSKİT*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Uygun antibiyotik seçiminden sonra optimal tedavi için dikkat edilmesi gereken en önemli nokta antibiyotik molekülünün farmakokinetik-farmakodinamik özellikleridir. Etkin plazma seviyesini sağlayacak **en uygun günlük dozlam** bu özellikler bilinerek tespit edilir. Ayrıca, farmakolojik açıdan enfeksiyon bölgesinde **etkin konsantrasyonun** oluşması bir diğer önemli faktördür. Etkin konsantrasyonun oluşması molekülün fizik-kimyasal özellikleri ve ortamda önemli anatomik bariyer olup olmamasına göre değişir. Farmakokinetik açıdan antibiyotiklerin absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon ve itrahi önemliyen, farmakodinamik açıdan zaman veya konsantrasyon bağımlı antibakteriyel aktivite ve aktivite spektrumu önem taşır (Şekil 1).

FARMAKOKİNETİK

İlaçların absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon ve itrahını zaman boyutları içinde kantitatif olarak inceleyen farmakolojinin alt

Doz ⇒ **Farmakokinetik olaylar** ⇒
Konsantrasyon ⇒ **Farmakodinamik olaylar** ⇒
Etki

Şekil 1. İlaç etkisi.

dalına farmakokinetik denir. Bu olayların kompleks bir fonksiyonu olan ve ilaç kan (plazma) düzeyinin zamana göre seyrini gösteren **plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi**, ilacın farmakokinetik profilini ortaya koyar. Farmakokinetik incelemelerde etki yerindeki konsantrasyonu yansıtan fakat aynısı olmayan kan (plazma) ilaç konsantrasyonu üzerinden değerlendirilme yapılır.

Hastada terapötik uygulama amacıyla farmakokinetik ilkelerin kullanılması **klirik farmakokinetik** kavramını ortaya çıkarmıştır. Klinik farmakokinetik ilacın hangi miktarda, hangi sıklıkta ne kadar süre kullanılması üzerinde yoğunlaşır.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Alper B. İSKİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA
e-mail: alperi@hacettepe.edu.tr

Çeşitli Farmakokinetik Parametreler

a. Dağılım hacmi (Vd): İlacın vücutta eşit olarak dağılımı sonucu elde edilen plazma konsantrasyonunu veren sıvı hacmidir. Dağılım hacmi klinikte terapötik olarak etkin ve güvenilir olan **idame dozu ve yükleme dozunun hesaplanmasında** kullanılır.

$$Vd = A/Cp$$

Vd = Vücuttaki ilaç miktarı (mg)/Plazma ilaç konsantrasyonu (mg/L)

Gentamisin 70 kg ağırlığındaki bir hastaya 140 mg (A) dozunda verildiğinde elde edilen plazma konsantrasyonu eğer 8 mg/L (Cp) ise:

$$Vd = 140/8 = 17.5 \text{ L'dir.}$$

Genellikle dağılım hacmi vücut ağırlığının kg'ı başına L olarak ifade edilmektedir. Bu örnekte:

$$Vd = 17.5/70 = 0.25 \text{ L/kg olacaktır.}$$

Dağılım hacminin bilindiği durumlarda **istenilen plazma konsantrasyonunu elde etmek için gereken ilaç dozu (miktarı)** hesaplanabilir. Yukarıdaki örnekte 10 mg/L isteniyorsa:

$$\begin{aligned} A(D) &= Vd \cdot Cp \\ &= (0.25 \times 70) \times 10 \\ &= 17.5 \times 10 \\ &= 175 \text{ mg olur.} \end{aligned}$$

b. Yarı ömür ($t_{1/2}$): İlacın yarı ömründen bahsedildiği zaman, ilacın eliminasyon yarı ömrü anlaşılır. Her bir $t_{1/2}$ süresince vücutta bulunan ilaç miktarının %50'si atılır, plazma konsantrasyonu %50 oranında azalma gösterir. Verilen $t_{1/2}$ değerleri böbrek ve karaciğer hastalığı olmayan genç erişkinler için geçerlidir. İlacın yarı ömrü böbrek hastalarında anlamlı bir şekilde uzamaktadır (Tablo 1). Yarı ömür ile ilgili bilgiler ilacın **idame dozunun hesaplanmasında** kullanılır ve yinelenen dozlar şeklinde verilen ilacın plazma konsantrasyonundaki **osilasyonların** büyüklüğü hakkında önemli ipuçları verir.

c. Plato prensibi: Bir ilacın düzenli aralıklarla verilmesi, bir süre sonra plazma ilaç konsantrasyonunun kararlı veya plato dediğimiz bir düzeye (steady-state) ulaşmasına neden olmaktadır (Css). Platoya ulaşma hızı, ilaç **eliminasyon yarı ömrünün bir fonksiyonudur.**

Tablo 1. Çeşitli antibiyotiklerin farmakokinetik parametreleri.

	K	Kl	Vd	$t_{1/2}$
Amikasin	0.4	1.3	0.27	2.3
Ampisilin	0.6	1.7	0.28	1.3
Doksisisiklin	0.03	0.53	0.75	16
Eritromisin (baz)	-	9.1	0.78	1.6
Gentamisin	0.3	0.73	0.25	53
Klaritromisin	-	7.3	2.60	3.3
Klindamisin	0.2	3.5	0.66	2.7
Kloramfenikol	0.3	2.4	0.94	4
Linkomisin	-	2.1	1.3	5.1
Minosiklin	0.06	0.3	0.4	18
Noroflaksosin	0.2	7.2	3.2	5
Ofloksasin	0.1	3.5	1.8	5.7
Rifampin	0.25	3.5	0.97	3.5
Sefaklor	-	6.1	0.36	0.67
Sefalotin	1.4	6.7	0.26	0.57
Sefamandol	-	2.8	0.16	0.78
Sefanozid	-	0.32	0.11	4.4
Sefazolin	0.35	0.95	0.12	1.8
Sefradin	90	5.1	0.25	0.77
Sefoksitin	0.8	3.3	0.31	0.65
Sefoperazon	-	1.2	0.9	2.1
Sefotaksim	0.7	1.34	0.24	1.1
Sefuroksim	-	0.94	0.19	1.7
Seftriakson	0.09	0.24	0.16	7.3
Siprofloksazin	0.2	6.0	1.8	4.1
Sülfametoksazol	0.07	0.32	0.21	10
Tetrasiklin	0.08	1.67	1.5	10.6
Trimetoprim	0.06	2.2	1.8	11
Vankomisin	0.12	1.4	0.39	5.6

K: Eliminasyon hız sabiti (saat⁻¹), Kl: Klerens (mL min⁻¹ kg⁻¹), Vd: Dağılım hacmi (L/kg), $t_{1/2}$: Yarı ömür (saat).

$$C = C_{ss} (1 - e^{-kt})$$

$$1 \ t_{1/2} \text{ de...} C = 0.500 \ C_{ss}$$

$$2 \ t_{1/2} \text{ de...} C = 0.750 \ C_{ss}$$

$$3 \ t_{1/2} \text{ de...} C = 0.875 \ C_{ss}$$

$$4 \ t_{1/2} \text{ de...} C = 0.970 \ C_{ss}$$

Pratik olarak beş yarı ömürde platoya ulaşıldığı kabul edilir. Antimikrobik ilacın etkisinin hızlı başlaması için bir başlangıç ve yükleme dozu, istenilen plazma ilaç düzeyine kısa

bir sürede ulaşılması için verilmelidir. Antimikrobik ilaçlar için bir genelleme yapılacak olursa yarı ömrü bir saat veya daha uzun ilaçlar için plato prensibi daha büyük önem kazanır. Yarı ömür üç saatten daha uzun ise bir yükleme dozunun kullanılması gerekir.

d. Yükleme dozu: Kararlı durumun oluşması için gerekli süre çok uzun ise ($t_{1/2}$ çok uzun ise), istenen plazma düzeylerine yükleme dozu verilerek çok daha hızlı bir şekilde ulaşılabilir. Yükleme dozu uygulaması, plazma ilaç konsantrasyonu kararlı durumdaki düzeyine getirecek miktarda ilacın verilmesi işlemidir.

$$\text{Yükleme dozu} = C_{ss} \times Vd$$

Yükleme dozu= Kararlı durum istenen ilaç düzeyi x Dağılım hacmi

Bazen yükleme dozu **toksosite** nedeniyle birden fazla seferde verilebilir. Yükleme dozu her bir doz aralığında elimine edilen ilaç fraksiyonu ve idame doz bilinmesiyle de kolayca hesaplanabilir:

Yükleme dozu x her doz aralığında elimine edilen ilaç %'si = 100 x idame dozu

e. Klerens (Kl) ve eliminasyon sabiti (k): Klerens bir dakikada, değişmemiş ilaçtan temizlenen plazma hacmidir (mL/dakika). Klerensin dağılım hacmine bölünmesi ile fraksiyonel eliminasyon sabiti (saat^{-1} , k) bulunur:

$$\text{Eliminasyon sabiti (k)} = \text{klerens (Kl)} / \text{dağılım hacmi (Vd)}$$

Eliminasyon hız sabitinin bilinmesi ise ilaç **yarı ömür tayininde** kullanılır:

$$t_{1/2} = 0.693/k$$

Yukarıdaki eşitlikte k = Kl/Vd olduğu için formül

$$Kl \times t_{1/2} = 0.693 \times Vd$$

şekline dönüşür. Bu eşitlik gerekli değerler bilindiği taktirde dağılım hacmi, klerens ve ilaç yarı ömrünün hesaplanmasında kullanılabilir (Tablo 1).

Klerens biliniyorsa istenen kararlı durum plazma düzeyini oluşturacak **infüzyon dozu** veya **idame dozu** (yinelenen dozlar) da hesaplanabilir:

$$\text{İnfüzyon hızı} = C_{ss} \times KIF$$

$$\text{Doz: } C_{ss} \times Kl \times \text{doz aralığı}$$

Eğer ilacın biyoyararlanımı oral kullanımda azalıyorsa formül

$$F \times \text{oral doz} = C_{ort} \times Kl \times \text{Doz aralığı}$$

şeklini alır.

(F: oral yoldan alınan ilacın sistemik dolaşıma geçiş oranı; biyoyararlanım göstergesi)

Böbrek Yetmezliğinde İlaç Dozunun Ayarlanması

Böbrek yetmezliğinde ilaç klerensinin azalması nedeniyle ilaç vücuttan yavaş bir şekilde atılacağı için, normal dozlamda ilaç verilmesi ilaç akümülyasyonuna ve ilaç toksisitesinde artmaya neden olur.

İlaç plazma düzeyi, böbrek bozukluğu olan düşük klerensli hastalarda, ya dozu azaltarak ya da normal dozu daha geniş aralıklarla vererek veya her ikisinin kombinasyonu ile elde edilebilir. En uygun modifikasyonun seçiminde ilacın terapötik indeksi dikkate alınmalıdır. Tablo 2'de glomerüler filtrasyon hızındaki azalmalara göre antibiyotiklerin doz aralığında yapılması gereken ayarlamalar gösterilmektedir.

Böbrek yetmezliğinde doz tayininde klerens farmakokinetik parametresi de kullanılabilir:

$$\text{Doz}_{by} \times Kl = \text{Doz} \times Kl_{by}$$

(Kl = 100 mL/dakika, Doz = normal insan idame dozu, by = böbrek yetmezliği)

İlaç Tedavisinin Bireyselleştirilmesi

Optimal ilaç tedavisi için hastaya yeterli miktarda ilaç verilmesi gereklidir. Bu miktar yeterinden az ise etkinlik söz konusu olamaz; diğer taraftan da doz fazla ise istenmeyen etkilerin görülme riski artar. İlaça verilen cevap klinik etkiyle kolayca saptanabiliyorsa optimal doz gereksinimi ampirik yaklaşımla bulunabilir. Ancak doz değişiklikleri orta derecede olmalı ve 2-3 yarı ömürden daha sık yapılmamalıdır. Eğer terapötik pencere büyük ise, dozla ilişkili toksisite olasılığı azdır ve maksimal etkinliğe çabuk ulaşmak için yüksek dozlar kullanılabilir. Böyle bir tedavi yaklaşımı penisilinler için kullanılır. Bu koşullar altında vücuttan hızla atılan bu ilaçların etki süresini uzatmak da mümkündür. Ancak birçok ilacın terapötik penceresi dardır ve iki katlık bir artış terapötik etki ile yan tesir arasındaki sınırı geçmeye yeterlidir.

Plazma ilaç konsantrasyonunun izlenmesi: İlaçların plazma konsantrasyonunun ölçülmesi tedavinin bireyselleştirilmesine yardımcı olur. Eliminasyon hızında genetik değişkenlik, diğer

Tablo 2. Böbrek yetmezliğinde antibiyotiklerin doz ayarlaması.

İlaç	Ayarlanmış doz aralığı (saat)			İtrah yolu
	> 50- GFH (mL/dakika)	10-50- GFH (mL/dakika)	< 10- GFH (mL/dakika)	
Amikasin*	12	12-18	> 24	R
Ampisilin	6	6-12	12-16	R, H
Ampisilin-sulbaktam	6-8	12	24	R, H
Dikloksasilin	Y	Y	-	R, H
Doksisiklin	12	12-18	18-24	R, H
Eritromisin	Y	Y	Y	H
Etambutol	24	24-36	48	R
Gentamisin*	8-12	12	> 24	R
İzoniazid	Y	Y	Y	H, R
Klindamisin	Y	Y	Y	H
Kloramfenikol	Y	Y	Y	R, H
Levofloksasin	8-12	24	48	R
Norfloksasin	Y	12-24	K	R
Ofloksasin	Y	12-24	24	R
Rifampin	Y	Y	Y	H
Sefadroksil	12	12-24	24-48	R
Sefalotin	6	6-8	12	R
Sefazolin	8	12	24-48	R
Sefoksitin	8	8-12	24-48	R
Sefoperazon	Y	Y	Y	R
Sefotaksim	6-8	8-12	24	R, H
Sefuroksim	Y	12	24	R
Seftriakson	Y	Y	24	R, H
Siprofloksasin	Y	12-24	24	R
Sülfametoksazol	12	18	24	R, H
Tetrasiklin	12	12-18	18-24	R, H
Tobramisin*	8-12	12	> 24	R
Trimetoprim	12	18	24	R, H
Vankomisin	24	72-240	240	R

*: Dozlamın saptanması için serum düzeylerinin kullanılması gerekir.

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, R: Renal, H: Hepatik, K: Kullanılmaması önerilir, Y: Değişime gerek yok.

ilaçlarla etkileşmeler, eliminasyon ve dağılımda hastalığa bağlı değişimler ve diğer faktörler aynı dozu alan hastalarda plazma ilaç konsantrasyonunun büyük farklılıklar göstermesine neden olur. Plazma konsantrasyonunun ölçülmesi optimal dozun belirlenmesinde kullanılan ve özellikle terapötik penceresi dar olan ilaçlar için iyi bir rehberdir. Antibiyotikler içinde aminoglikozidlerin optimum dozunun belirlenmesi için plazma ilaç düzeyi izlenmesi gerekebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Plazma ilaç konsantrasyonu izlenen aminoglikozidler.

	Optimum plazma ilaç konsantrasyonları (µg/mL)	
Amikasin	12-25*	< 10**
Gentamisin	4-12*	< 2**
Tobramisin	4-12*	< 2**

* Sekiz saat arayla ilaç uygulamasından sonra elde edilen değerler, 30 dakika infüzyondan 30 dakika sonra elde edilen konsantrasyon

** Sonraki dozdan hemen önce elde edilen konsantrasyon.

Birinci derece kinetiği gösteren ve dar terapötik pencereye sahip ilaçlarda doz ayarlaması, plazma ilaç konsantrasyonları ile ilaç dozu arasında doğrusal bir ilişki olması temeli üzerine yapılır. Dolayısıyla doz istenen ve ölçülen konsantrasyonlar arasındaki orana göre ayarlanır:

$$C_{\text{ort}} (\text{istenen})/C_{\text{ort}} (\text{ölçülen}) = \text{Doz}_{(\text{yeni})}/\text{Doz}_{(\text{önceki})}$$

FARMAKODİNAMİK

Klinik Olarak Yararlı Antibiyotik Sınıflamaları

a. Bakterisidal/statik: Modası geçmiş bir sınıflama şeklidir. Ancak in vitro durumlarda geçerli olabilir. İn vivo durumlarda ilacın intrinsek aktivitesi değil, infeksiyon bölgesinde ulaşılabilen ilaç konsantrasyonu önemli olduğu için her zaman yarar sağlamaz.

b. Zaman/konsantrasyon bağımlı sınıflandırma: Beta-laktamlar, glikopeptidler, oksazolidinonlar, makrolidler için zaman bağımlı sınıflandırma geçerlidir. Bu sınıflamada farmakodinamik etkinlik belirleyicisi:

Serum ilaç düzeyinin, patojenin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerinin üzerinde olduğu süre (zaman) ($t > \text{MİK}$)

Yeterli etkinlik için zaman-bağımlı ajanlarda $t > \text{MİK}$ süresinin dozlam aralığının %50'sinden büyük olması yeterlidir. Sürekli klinik etkinlikten emin olmak için ise $t > \text{MİK}$ süresinin dozlam aralığından büyük olması gereklidir; ilaç düzeyinin MİK değerinden devamlı yüksek olmasıyla bu başarılı ($C_{\text{min}} > \text{MİK}$). Gerçekte, çok yüksek serum düzeylerinde olsalar bile, zaman-bağımlı ilaçların etkinliği, çok az artar. Maksimum etkiye, MİK değerinin dört-beş katı düzeylerde olduklarında ulaşılır.

Bazı zaman-bağımlı ajanlarla (örneğin; vankomisin) in vivo çalışmalarda EAA/MİK değeri iyi bir prediktör olabilir. Bir diğer benzer parametre $EAA_{24\text{saat}}/\text{MİK}$ parametresi, hem zaman hem de konsantrasyon-bağımlı ajanlarla da etkinliğin bir göstergesi olarak alınabilir. Günlük ilaç maruziyeti ($EAA_{24\text{saat}}$), günlük total ilaç miktarının bir fonksiyonu gibi görünmektedir ($EAA_{24\text{saat}}/\text{klerens}$). $EAA_{24\text{saat}}/\text{MİK}$ değeri tek defada puşe ya da 24 saat devamlı infüzyon ile verilen günlük total doza bağlıdır. Ancak kısa yarı ömürlü (6-8 saat) zaman-bağımlı antibiyotikler için, devamlı intra-

venöz infüzyon gereklidir. **Devamlı infüzyon bu tip ilaçlarda en tutarlı $C_{\text{min}} > \text{MİK}$ değerlerini sağlar.**

Aminoglikozidler ve florokinolonlar için konsantrasyon-bağımlı sınıflandırma geçerlidir. Konsantrasyonları arttıkça antibakteriyel potensleri ve etki hızları progresif olarak artar. Bu sınıflamada farmakodinamik etkinlik belirleyicisi iki önemli parametre:

$$C_{\text{max}}/\text{MİK}$$

$$EAA/\text{MİK}$$

$C_{\text{max}}/\text{MİK}$ oranı dozlam aralığına bağlıdır. $EAA/\text{MİK}$ oranı ise, dozlam aralığından bağımsız günlük total doza bağımlıdır. Klinik etkinlik ve direnç gelişimini önlem için $C_{\text{max}}/\text{MİK}$: 10-12 olmalıdır.

Aminoglikozidlerin yarı ömrü kısa, fakat postantibiyotik etkileri vardır. Bu özellik etkinliklerini artırır. Tek doz/gün uygulanmaları nefrotoksisite riskini artırmamaktadır. Aminoglikozidler hidrofilik ajanlardır ve renal tübüler hücrelere geçişleri taşıyıcılar aracılığıyla olur. Günlük total doz bir seferde verildiğinde, taşıyıcı aracılı taşınma kinetiği hızla doyar, taşıyıcı tekrar uygun hale gelemmez ve yan etkiler azalır.

Florokinolonlar lipofilik ajanlardır. Hücre membranından pasif difüzyonla geçerek anatomik bariyerleri geçebilirler. Yüksek maksimum konsantrasyonları aşan durumlarda, tolerabiliteleri azalır, özellikle nörotoksisite gelişebilir. Bu nedenle, etkinliklerinin standardın üzerine çıkarılması gerektiği durumlarda, tek doz yerine daha sık uygulama tercih edilebilir. Bu yaklaşım hem günlük $EAA/\text{MİK}$ oranını artırır hem de etkin $C_{\text{max}}/\text{MİK}$ oranının günde iki kez tekrarlanmasını sağlar.

İnfeksiyon Bölgesinde Etkin Konsantrasyonun Oluşması

Plazma ilaç konsantrasyonunu en uygun hale getirmek için farmakokinetik/farmakodinamik prensiplerin bilinmesi, günlük uygulamada yeterli olmaz. Eğer infeksiyon bölgesinde yeterli konsantrasyonda ilaç yoksa tedavi mümkün değildir. Bu durumda antibiyotiklerin **hidrofilik, lipofilik** olma özellikleri önem kazanır. Bazı istisna moleküller dışında antibiyotiklerin hidrofilik, lipofilik özellikleri genellenemez. Beta-laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar),

glikopeptidler, aminoglikozidler hidrofilitir. Bu antibiyotiklerin sınırlı dağılım hacimleri vardır, ökaryot hücrelerin plazma membranlarından pasif difüzyonla geçemezler, hücre içi patojenlere karşı etkisizdirler ve değişmemiş ilaç olarak böbrekten atılırlar. Makrolidler, florokinolonlar, tetrasiklinler, kloramfenikol, rifampin, linezolid lipofilik moleküllerdir. Geniş dağılım hacimleri vardır, ökaryot hücrelerin plazma membranlarından pasif difüzyonla rahatlıkla geçerler, hücre içi patojenlere karşı etkinler ve sıklıkla karaciğerde metabolize olurlar.

İlacın infeksiyon bölgesine ulaşmasını etkileyen ilaçla ilişkili başka faktörler de söz konusudur:

1. Fizik-kimyasal özellikler,
2. Moleküler ağırlık,
3. Plazma proteinlerine bağlanma derecesi.

Örneğin; akciğerlerde antibiyotik için yeterli konsantrasyon tayini yapılmak istenirse hücre dışı patojenler için epitelyal dölşeyici sıvı ilaç düzeyleri, hücre içi patojenler için alveoler makrofaj ilaç düzeyleri önem kazanır. Antibiyotiklerin hidro/lipofilik olmalarına göre epitelyal dölşeyici sıvı ve/veya alveoler makrofajdaki konsantrasyonlarının farklı olması beklenir. Antibiyotiklerin epitelyal dölşeyici sıvıya geçişinde lipofilik > hidrofilitik olanlar, alveoler makrofaja geçişte yalnızca lipofilik olanlar daha avantajlıdır. Bu nedenle, hidrofilitik ajanlarla tedavide, epitelyal dölşeyici sıvıda yetersiz ilaç konsantrasyonundan kaçınılması için farmakokinetik/farmakodinamik prensiplere göre en uygun dozlam şeması seçilmesi zorunludur.

Farmakodinamięi Etkileyen Farmakokinetik Parametreler

Antibiyotięe cevapta kişiler arası farmakokinetik farklılıklarda iki önemli faktör rol oynar:

1. Ekstraselüler sıvı hacmindeki değişmeler.
2. Renal klerensteki deęişiklikler.

Bu faktörler özellikle hidrofilitik antibiyotikler için önemlidir. Her iki durumda da, yetersiz ilk ilaç maruziyeti riskini azaltıp hızlı ve yeterli terapötik konsantrasyonu sağlamak amacıyla, hidrofilitik ajanlarla tedavi başlangıcında daha yüksek yükleme dozları gereklidir. Yükle-

me dozları hızlı terapötik konsantrasyon sağlamak için iyi bir uygulamadır (yükleme dozu = kararlı durum istenen ilaç düzeyi X dağılım hacmi).

Renal kan akımını artıran tüm patofizyolojik durumlarda böbrekle atılan ilaçların total vücut klerensleri artacaktır, daha yüksek idame dozlarının uygulanması gerekir. Ayrıca hipalbuminemi varlığında, hidrofilitik bileşiklerin dağılım hacimleri artar ve yüksek oranda proteine bağlanan hidrofilitik bileşiklerin (teikoplanin ve seftriakson) klerensi artar. Böbrekten atılan ilaçların potansiyel toksisitelerini engellemek için böbrek fonksiyon testlerinin bozukluğunda doz azaltılmalıdır.

Hidrofilitik ilaçların standart sabit dozları ile yetersiz farmakodinamik etkinlik riski özellikle yukarıda vurgulanan iki farmakokinetik farklılık varlığında yüksektir.

Teşekkür

Prof. Dr. Alper B. İskit, Türkiye Bilimler Akademisi Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı (TUBA-GEBİP) tarafından desteklenmektedir (EA-TUBA-GEBİP/2001-2-11).

KAYNAKLAR

1. İskit AB, Bozkurt A. Antibiyotik tedavisinde farmakokinetik parametreler. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2000;3:11-14.
2. Babaoęlu MÖ, İskit AB, Bozkurt A. Antibiyotik tedavisinin farmakokinetik yönü. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001:103-11.
3. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden TIBBİ FARMAKOLOJİ. 8. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, 1998.
4. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: Could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:1764-71.
5. Reid JL, Rubin PC, Whiting B. *Lecture Notes on Clinical Pharmacology*. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1996.
6. Rowland M., Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics*. 3rd ed. Williams and Wilkins Publication, 1995.
7. Benet LZ. *General Principles*. In: Molinoff PB, Rudon RW (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. McGraw-Hill Companies, 1996:1-77.