

Antibiyotiklerde Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

Mehmet Nihat URAL*

Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü Deney Hayvanları Ünitesi İstanbul, TÜRKİYE

<https://orcid.org/0000-0003-1185-6659>

*e-mail: nihatural@yahoo.com

ÖZET

Terapötik ilaç düzeyi izlemi; kan ve diğer vücut sıvılarında bulunan ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi işlemidir. Terapötik ilaç düzeyi izlemi hastanın yaş, kilo, genetik özellikler, çevresel faktörler, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim gibi durumlar değerlendirilerek uygun doz ve dozaj formunun seçimi ile başlar. Tedavide kullanılan ilacın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma zamanı, örnek toplama zamanı, toplanacak örnek sayısı, laboratuvar ölçümleri, analiz sonuçların yorumlanması gibi bir dizi işlemde oluşan bir süreci kapsar. Enfeksiyon tedavisinde antibiyotik ilaçlardan en az toksisite ile en uygun etkinliğin sağlanması önemli bir adımdır. Bu durumun sağlanması patojen bakterinin duyarlılığı ile kullanılan antibiyotik farmakokinetik özelliklerinin birlikte değerlendirildiği bir anlayışı gerektirir. Kan ve diğer vücut sıvılarında antibiyotik konsantrasyonlarının izlenmesi genellikle aminoglikozidler ve vankomisin gibi dar terapötik indekse sahip ilaçlar için kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda öncelikli hedef toksisiteyi önlemekten ziyade ilaç etkinliğini artırmak haline gelmiştir. Bu derlemede enfeksiyon tedavisinde terapötik ilaç düzeyi izlemi kullanılmasının önemine değinilmiştir.

MAKALE BİLGİSİ

Derleme

Geliş : 22.01.2021

Kabul: 30.03.2021

Anahtar kelimeler:

Antibiyotik,
Farmakokinetik,
Farmakodinamik,
Terapötik İlaç İzlemi

Therapeutic drug monitoring of antibiotics

ABSTRACT

Therapeutic drug level monitoring; is the process of measuring drug concentrations in blood and other body fluids. Therapeutic drug level monitoring begins with the selection of the appropriate dosage and dosage form by evaluating the patient's age, weight, genetic characteristics, environmental factors, kidney and liver functions, and interactions with other drugs used. It covers a process consisting of a series of procedures such as the time to reach a steady-state concentration of the drug used in treatment, sample collection time, number of samples to be collected, laboratory measurements, and interpretation of analysis results. It is an important step to provide the most effective activity with the least toxicity among the antibiotic drugs in the treatment of infection. Achieving this situation requires an understanding that the sensitivity of the pathogen bacteria and the pharmacokinetic properties of the antibiotic used are evaluated together. Monitoring antibiotic concentrations in blood and other body fluids are often used for drugs with a narrow therapeutic index, such as aminoglycosides and vancomycin. However, in recent years, its primary goal has been to increase drug effectiveness rather than prevent toxicity. In this review, the importance of using therapeutic drug level monitoring in the treatment of infection is mentioned.

ARTICLE INFO

Review article

Received: 22.01.2021

Accepted: 30.03.2021

Keywords:

Antibiotic,
Pharmacokinetic,
Pharmacodynamic,
Therapeutic Drug
Monitoring

GİRİŞ

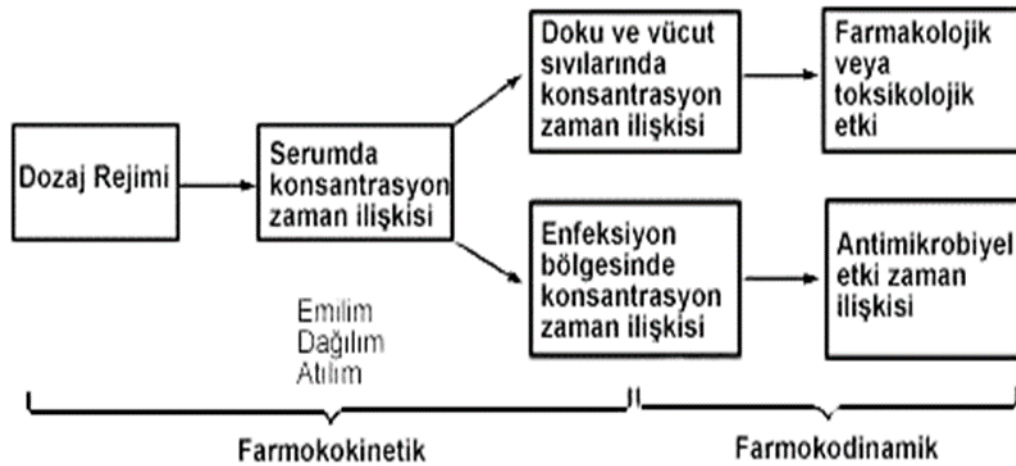
Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) geleneksel olarak ilaçların toksisitesini en aza indirmek için kullanılmaktadır. Ancak TİDİ'nin düşük toksisiteye sahip bileşiklerin terapötik etkilerini optimize etmek için kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır (Wong ve ark 2014). Yoğun bakım hastaları gibi kritik durumdaki hastalarda çeşitli patofizyolojik

ve/veya iatrojenik faktörler özellikle tedavinin erken döneminde antibiyotik ilaçların farmakokinetiğini etkileyerek ilaç maruziyetinin suboptimal seviyede kalmasına yol açabilir. TİDİ bu tür sorunlara çözüm üretmeye yardımcı olabilmektedir (Jager ve ark 2016). TİDİ ile enfeksiyon tedavisinde klinik sonuçları iyileştirmek ve direnç gelişimini azaltmak mümkün olabilir (Roberts ve ark 2012).

Enfeksiyon tedavisinde antibiyotik ilaçlardan en az toksisite ile en uygun etkinliğin sağlanması önemli bir adımdır. Bu durumun sağlanması patojen bakterinin duyarlılığı ile kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetik (FK) özelliklerinin birlikte değerlendirildiği bir anlayışı gerektirmektedir. Bir antibiyotikte TİDİ'nin kullanılması için ilaca veya hastaya ait bazı faktörlerin bulunması gerekmektedir. İlaça ait faktörler; dar terapötik indekse sahip olması, konsantrasyon-etki veya konsantrasyon-toksisite (ya da her ikisinin) ilişkisinin gösterilmiş olması, tedaviye belirgin bir cevabın alınmaması durumlarıdır. Hastaya ait faktörler ise; ilaç etkileşimleri, yan etki/toksisite şüphesi, kötüye kullanım şüphesi, açıklanamayan tedavi yetmezliği ve ilaç uyumsuzluğu şüphesidir (Roberts ve ark 2012). TİDİ, ilacın plazma konsantrasyonlarını ölçerek, önceden tanımlanmış bir konsantrasyon aralığı hakkında rasyonel bir yorum yapılmasına ve böylece uygun bir doz ayarlaması elde ederek hastalar için uygun klinik sonuç elde etmeye yardımcı olur (Osorio ve ark 2021). Bu derlemede günümüzde enfeksiyon tedavisinde antibiyotik konsantrasyonlarını optimize etmek, klinik sonuçları iyileştirmek ve direnç gelişimini azaltmak amacıyla kullanılmakta olan TİDİ uygulamaları hakkında bilgi verilmesi amaçlandı.

ANTİBİYOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Antibiyotiklere karşı direncin artması ve kullanıma sunulan yeni antibiyotik sayısının yetersizliği; acilen çözülmesi gereken global çapta çok önemli bir sorundur. FK ve farmakodinamik (FD) özellikler ilaç, ilaca maruz kalan mikroorganizma ve gözlenen etki arasındaki ilişkiyi açıklar. FK ve FD özelliklerin kullanılarak hastada doz miktarının optimize edilmesiyle toksisite ve direnç gelişmesini azaltmak mümkün olabilir. Antibiyotik direnci bağlamında veteriner hekimlik alanında eski ve yeni antimikrobiyal ilaçların kullanımı daha fazla dikkat gerektirmektedir. Antimikrobiyal ilaçların dozlama stratejileri mikroorganizma, konakçı ve ilaç arasındaki karmaşık bağlantılar içeren kapsamlı bir anlayışı gerektirmektedir (Ahmad ve ark 2016).



Şekil 1. Antibiyotik tedavisinde farmakokinetik ve farmakodinamik ilkeler (Craig 1998).

Farmakokinetik

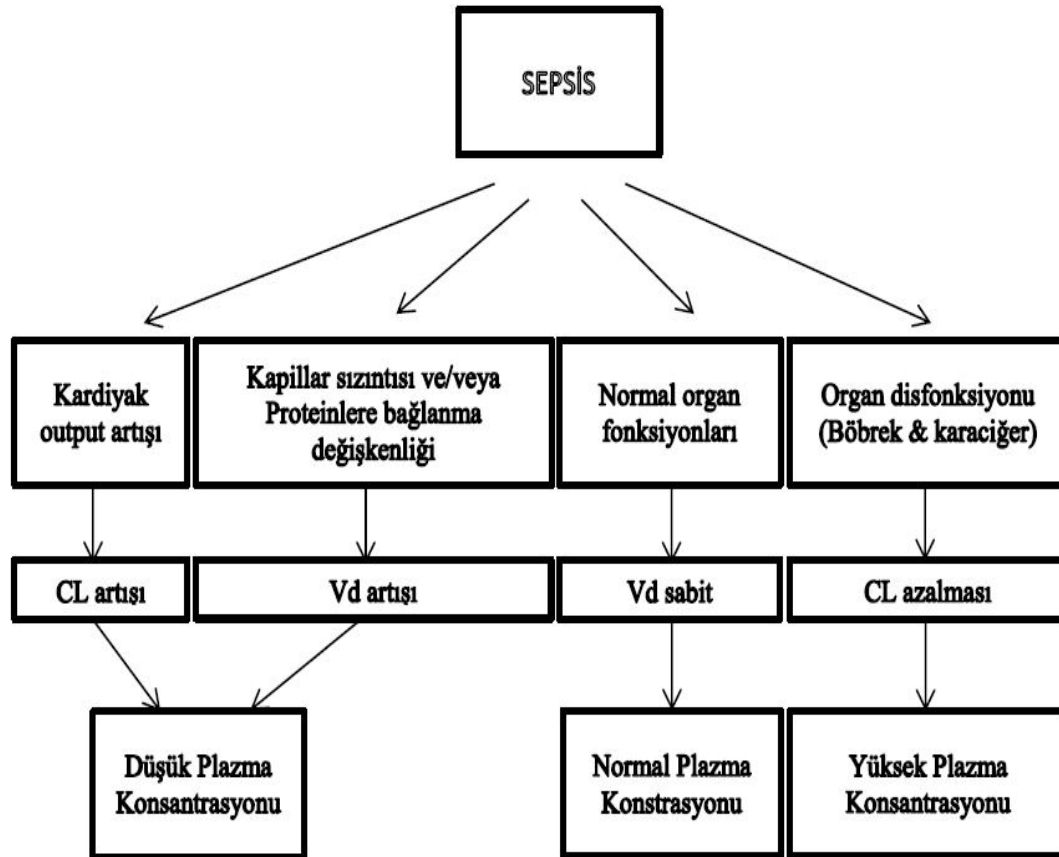
Sepsis, yüksek morbidite ve mortalite oranı ile seyreden ve yaşamı tehdit eden bir organ disfonksiyonudur. Sepsis durumunda antimikrobiyal ajanlar ile tedaviye erken başlanması yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, uygun dozaj rejimi ayarlanmasının da aynı derecede öneme sahip olduğu bildirilmiştir (Shahrami ve ark 2021). Şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında meydana gelen kan basıncı ve kalp debisinin düşmesi, kapiller geçirgenliğin artması, venostasis, asit-baz dengesizliği, hipovolemi veya hipervolemi, kan proteinlerinin azalması, bilirubin seviyesinde artış, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi birçok fizyolojik ve biyokimyasal değerlerde görülen farklılıklar antibiyotiklerin farmakokinetik parametrelerini değiştirebilir (Duszynska 2012).

İntramusküler (İM) ve oral yolla uygulanan ilaçların emilimi hipotansiyon ile ilişkili dolaşım yetersizliği ile bozulabilir. Kolit, bağırsak iskemisi ve gastrik pH değişimleri gastrointestinal sistemden emilimi değiştirebilir. Bu durumların çoğu sepsis durumunda bulunabilmektedir. Ayrıca ilaç etkileşimlerinde oral yolla emilimi değiştirebilir. Örneğin florokinolonlar ve tetrasiklinler ile birlikte oral yolla uygulanan anti-asitler emilimi azaltabilir (Duszynska 2012).

Bakteriyel toksinler damar endotelinde hasara yol açarak kapıllar permaabilitesinin artmasına neden olur. Bu durum ekstrasvasküler kompartmanlara sıvı ve albümin geçişine yol açarak hipotansiyona sebep olur ve genellikle sıvı resüsitasyonu gerektirir (Ulldemolins ve ark 2010). Yeterli kan hacmini ve sistemik kan basıncını muhafaza etmek için çok miktarda resüsitasyon sıvısı ve katekolamin uygulaması gerekebilir. Ekstraselüler sıvı hacminde meydana gelen önemli derecedeki artış bazı ilaçların dağılım hacminde (Vd) artışa yol açarak normalden daha düşük plazma konsantrasyonlarına neden olabilir. Hidrofilik antibiyotikler büyük ölçüde ekstraselüler kompartmanlarda dağılırlar. Bu nedenle sözü edilen değişikliklerinden ciddi miktarda etkilenir ve Vd'leri artabilir. Lipofilik antibiyotikler ise bu değişikliklerden daha az etkilenirler (Jager ve ark 2016).

Antimikrobiyal ilaç tedavisinde dozaj rejimi düzenlenirken dikkate alınması gereken bir başka farmakokinetik parametre ise metabolizmadır. İlaç metabolizmasında en büyük katkıyı karaciğer sağlamasına karşın, akciğerler ve gastrointestinal sistem duvarı gibi diğer organlarda ilaçları metabolize eden enzimlere sahiptir. Ayrıca kanın içerisinde ilaç moleküllerinin ester bağlarını bölen esterazlar bulunmaktadır. Vücutta organ ve özellikle karaciğerde fonksiyon bozukluğu varsa ilaç metabolizmasının değişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Jarrell ve ark 2015).

Beta-laktamlar, vankomisin ve aminoglikozidler gibi birçok antibiyotiğin atılımı böbrekler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu tür antibiyotikler ile yapılan tedavide hastada böbrek fonksiyon bozukluğunun bulunması durumunda dozun ayarlanması gereklidir. Böyle durumlarda dozun azaltılması, doz intervalinin uzatılması veya bu iki yolun kombinasyonu gerekmektedir. Azalmış albümin düzeyleri de bazı ilaçların proteine bağlanmasını azaltmaktadır. Karaciğer hastalarında serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda olsa bile genellikle böbrek fonksiyonları bozulmuştur. Bu nedenle böbrekler ile atılan ilaçlarda da doz azaltılması yapılması gerekebilir. Böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda mümkünse ilaç düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir (Estes 1998).



Şekil 2. Sepsiste meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin FK etkileri (Blot ve ark 2014).

Farmakodinamik

Antimikrobiyaller farmakodinamik özelliklerine göre konsantrasyona bağlı etki gösterenler ve zamana bağlı etki gösterenler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar ancak birtakım ilaçlarda her iki mekanizmada geçerlidir (Roberts ve ark 2012).

Çizelge 1. Farmakodinamik endeks (Roberts ve ark 2012).

Farmakodinamik Endeks	T > MİK	C _{max} / MİK	AUC ₀₋₂₄ / MİK
Antimikrobiyaller	β-Laktamlar	Aminoglikozidler	Florokinolonlar
	Karbapenemler	Metronidazol	Aminoglikozidler
	Linezolid	Florokinolonlar	Azitromisin
	Eritromisin	Telitromisin	Tetrasiklinler
	Klaritromisin	Daptomisin	Glikopeptidler
	Linkozamidler		Tigesiklin
			Linezolid

T > MİK Zamana bağlı; C_{max} / MİK Konsantrasyona bağlı; AUC₀₋₂₄ / MİK her iki mekanizmanında geçerli olduğu antibiyotikler.

Antibiyotiklerin Farmakokinetik ve Farmakodinamik özellikleri arasındaki ilişki

Antibiyotiklerin etkinliği değerlendirilirken minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum bakterisid konsantrasyon (MBK) gibi sadece FD parametrelerin yerine T>MİK, C_{max}/MİK, AUC₀₋₂₄/MİK gibi FD ve FK parametrelerin birlikte kullanılması önerilmektedir (Kayaalp ve ark 2012). T>MİK parametresi bir doz periyodunda ilacın serum konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı süreyi, C_{max}/MİK parametresi zirve ilaç konsantrasyonunun MİK değerinde oranını, AUC₀₋₂₄/MİK parametresi ise konsantrasyon-zaman eğrisi çizildiğinde 24 saat boyunca MİK değerinin üzerindeki eğri altında kalan alanı ifade etmektedir (Roberts ve Lipman 2006). Konsantrasyona bağlı etki gösteren aminoglikozidler, florokinolonlar ve ketolidler gibi ilaçlar için C_{max}/MİK veya AUC₀₋₂₄/MİK parametrelerinin kullanılması önerilirken, beta-laktamlar, makrolidler ve oksazolidinonlar gibi zamana bağlı etki gösteren ve minimal post-antibiyotik etkileri (PAE) bulunan ilaçlar için T>MİK değerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Zamana bağlı etki göstermesine rağmen, orta veya uzamış PAE'leri bulunan vankomisin, klindamisin ve azitromisin gibi antibiyotikler için AUC₀₋₂₄/MİK parametrelerinin kullanılması daha uygun görülmüştür (Andes 2001, Kayaalp ve ark 2012).

MİNİMUM İNHİBİTÖR KONSANTRASYON'UN ÖNEMİ

MİK, mikroorganizmanın gelişiminin engellendiği en düşük ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanır (Andrews 2001). Zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerde etkili bir dozaj rejimi için serum ilaç konsantrasyonunun doz intervalinin en az %40-50'inde patojenin MİK değerinin üzerinde olması gerektiği gösterilmiştir (Levison 2004). Konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotiklerde ise etkili bir dozaj rejimi için C_{max} / MİK oranının 8-10'u geçmesi hedeflenir (Blot ve ark 2014). Gram negatif patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonlara karşı başarılı bir tedavi için aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi konsantrasyona bağlı etki gösteren ilaçların AUC₀₋₂₄ / MİK oranının en az 100-125 olması gerekmekte iken *Streptococcus pneumoniae* tarafından oluşturulan enfeksiyonlara karşı florokinolon grubu antibiyotiklerin AUC₀₋₂₄ / MİK oranının 25-35 olması veya C_{max} / MİK oranının 10'dan fazla olması gerekmektedir (Levison ve Levison 2009).

Enfeksiyon tedavisinin başlangıcında genellikle hedef mikroorganizmanın MİK değeri bilinmemektedir. Aynı coğrafi konum içerisinde farklı kurumlar arasında organizmaların duyarlılıkları önemli değişkenlik gösterebilir bu nedenle patojenlerin MİK değerlerinde epidemiyolojik veriler yararlı olabilir. TİDİ'de hedeflenen MİK değeri E-test gibi *in vitro* test yöntemleri ile tespit edilebilir. Alternatif olarak Antibiyotik Duyarlılık Testleri Avrupa Komitesi (EUCAST) gibi veri tabanları da faydalı olabilir (Sime ve ark 2012).

İNTRASELÜLER İLAÇ KONSANTRASYONLARININ İZLENMESİ

TİDİ genellikle plazma kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak bazı bakteri ve mantarlar, virüsler gibi birçok mikroorganizma hücre içinde çoğalır (D'Avolio ve ark 2014). Antibiyotiklerin ökaryot hücre zarlarını geçme yeteneğinin zayıf olması nedeniyle fagositik hücrelerin içinde canlı kalabilen mikroorganizmalar ilacın etkilerinden korunabilir bu durumda tedavi başarısızlıkları ve nüks meydana gelebilir (Maurin ve Raoult 2001). Bu nedenle ilaçların hücre içi konsantrasyonları etkin tedavinin sağlanması, direnç gelişiminin engellenmesi ve klinik sonuçlar ile ilişkili olabilir. TİDİ klinik pratikte aminoglikozidler, vankomisin ve beta-laktamlar gibi birçok ilaç grubunda yıllardır uygulanmaktadır. Ancak günümüzde TİDİ uygulamasında hücre içi ilaç konsantrasyonlarının da ele alınması gerekmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada linezolid'in hücre dışı yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına rağmen *Staphylococcus epidermidis*'e karşı hücre içi etkinliğinin zayıf olduğu tespit edilmiştir. Hücre içi ilaç konsantrasyonları hücre içindeki ilacın toplam miktarını yansıtmaktadır, bu yüzden serbest ilaç konsantrasyonları ile ilişkisi dikkatle yorumlanmalıdır (D'Avolio ve ark 2014).

TERAPÖTİK İLAÇ DÜZEYİ İZLEMİ İLE DOZ AYARLAMASI

Zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin etkinliği ilaç konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde kaldığı süre ile ilişkilidir. Zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin etkinliği aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanabilir (Ahmad ve ark 2016).

$$T > MİK = \ln\left(\frac{D}{vd \times MİK}\right) \times \frac{T1/2\beta}{\ln 2} \times \frac{100}{t}$$

Etkinliği $AUC_{0-24}/MİK$ parametresi ile ilişkili olan ilaçlar uygun bir dozaj rejiminin belirlenmesinde aşağıdaki denklem kullanılabilir. Bu denklem kullanılarak günlük doz miktarı da hesaplanabilmektedir (Ahmad ve ark 2016).

$$Doz = \frac{(AUC_{24}/MİK) \times MİK \times CL}{fu \times F}$$

Yeni bir bileşik endeksi olan ‘‘ağırlıklı AUC’’ (WAUC)’de doz optimizasyonunda yararlı olmuştur. Bu parametre konsantrasyon ve zamana bağlı antibiyotikler için kullanılabilir. (Corvaisier ve ark 1998, Ahmad ve ark 2016).

$$WAUC(h) = \frac{AUC_h \times T \times MİK}{MİK (T > MİK)_{Maxh}}$$

Bir hastada ilaç konsantrasyonlarının terapötik aralık dışında olduğunun tespit edilmesi durumunda ilaç konsantrasyonlarını terapötik aralığa getirmek için dozun ayarlanması gerekmektedir. Bu işlem için genel olarak aşağıdaki denklemlerden birisi kullanılabilir (Boothe 2011).

$$\text{Yeni Doz} = \frac{\text{Eski doz} \times \text{hedeflenen plazma ilaç konsantrasyonu}}{\text{Gözlenen plazma ilaç konsantrasyonu}}$$

$$\text{Yeni İnterval} = \frac{\text{Eski interval} \times \text{gözlenen plazma ilaç konsantrasyonu}}{\text{hedeflenen plazma ilaç konsantrasyonu}}$$

MODELE DAYALI HASSAS DOZLAMA

TİDİ rutin olarak 1970’lerin ortalarından beri klinik laboratuvarlarda uygulanmakta iken son zamanlarda TİDİ sürecinde Modele Dayalı Hassas Dozlama (MDHD) yazılımının kullanımı üzerine araştırmalar hız kazanmıştır. MDHD kişiselleştirilmiş dozlamayı tahmin etmek için matematiksel modellerin kullanımını özetleyen bütünleştirici bir terimdir. MDHD yaklaşımında, ölçülen ilaç konsantrasyonunu yorumlamak için popülasyon modelleri kullanılmaktadır. Bu modeller; (i) tipik PK’yi tanımlayan yapısal bir model, yani (hasta) popülasyondaki antibiyotik konsantrasyon-zaman profili, (ii) PK parametreleri ile vücut ağırlığı, yaş, organ fonksiyon belirteçleri veya Ko-ilaç gibi hastaya özgü kovaryantlar arasındaki ilişkiyi tanımlayan bir kovaryant alt model ve (iii) PK parametrelerinin bireysel ve bireyler arası değişkenliğinin matematiksel bir gösterimini içerir. MDHD yaklaşımının, TİDİ’yi bir sonraki seviyeye taşımak için kullanılabileceği ve antibiyotik tedavisi konusunda devrim yaratma potansiyeline sahip olduğu ifade edilmiştir (Hallworth ve Capps 1993, Wallenburg ve ark 2020, Wicha ve ark 2021).

TİDİ UYGULANAN BAZI ANTİBİYOTİK SINIFLARI

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler ototoksik, nefrotoksik ve nörotoksik etki gösterirler. Ototoksik etkileri geri dönüşümsüzken nefrotoksik etkileri dönüşümlüdür. Nefrotoksisite görülme sıklığı %15-17 iken ototoksisitenin görülme sıklığı %20-25’dir. Yedi günü geçen uygulamalarda ya da siklosporin, takrolimus, cisplatin gibi bazı ilaçlar ile birlikte kullanılma durumunda risk artmaktadır. Nöromusküler kavşakta uyarı geçişini zayıflatabilir veya engelleyebilirler. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz azaltılmalı veya uygulama aralığı uzatılmalıdır. Ayrıca kedi ve köpeklerde operasyon sonrası uygulanırsa anestezi madde ile sinerjik etkileşim göstererek ölüme sebebiyet verebilir (McLawhon 2012, Traş ve ark 2012).

Aminoglikozidler küçük moleküllü ve hidrofilik ilaçlardır. Büyük ölçüde hücre dışı sıvıda dağılırlar. Dağılım hacminde meydana gelen değişiklikler doz değiştirilmediği takdirde düşük zirve konsantrasyonuna sebep olabilir. Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterirler ve konsantrasyona bağlı PAE’ye sahiptirler. Konsantrasyonun yüksek olması daha uzun bir PAE’ye neden olmaktadır. Aminoglikozidler gibi konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotiklerde artan dağılım hacmi reçete edilen dozun hedeflenen zirve ilaç konsantrasyonuna ulaşma yeteneğini azaltır (Karlowsky ve ark 1994, Roberts ve ark 2012, Dowling 2013).

Aminoglikozidlerin patojenlere karşı optimum bakterisidal aktivite göstermesi için $C_{max}/MİK$ değerinin en az 8-10/1 olması gerekmektedir. Atlarda bu değeri elde etmek için gentamisin’in 6.8 mg/kg dozda, amikasin’in 10 mg/kg dozda uygulanması yeterlidir. Kedi ve köpeklerde gentamisin’in sırasıyla 9–14 mg/kg, 5–8 mg/kg dozda, amikasin’in ise 15-30 mg / kg, 10-14 mg / kg dozda uygulanması gerekmektedir. Ayrıca $C_{max} / MİK$ oranının en az 10/1 olması aminoglikozidlere dirençli patojenlerin ortaya çıkmasını engelleyebilir (Buijk ve ark 2002, Papich 2009, Avent ve ark 2011).

Aminoglikozidler geleneksel olarak günde 2-3 kez uygulanmalarına karşın günde tek doz olarak da uygulanabilmektedir (Al-Lançawi ve ark 2007). Yapılan çalışmalarda aminoglikozidlerin günlük tek doz uygulamasının çoklu doz uygulamalarına göre daha az toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Barza ve ark 1996). Uzun süren PAE serum ilaç düzeyi MİK parametresinin altına düştüğü zaman patojenlerin yeniden üremelerine karşı koruyucu etki gösterdiği için büyük dozların seyrek aralıklarla uygulanması mümkün olabilmektedir (Akata 2003). Aminoglikozidlerin günde 1 kez uygulanması durumunda istenilen zirve konsantrasyonuna kolayca ulaşılabilmesi için genellikle zirve konsantrasyonların izlenmesine gerek duyulmamaktadır. Ancak dağılım hacmi normalde beklenilenden farklı olan yanık

hastaları ve kritik durumdaki hastalarda zirve düzeyi izlenmesi mantıklı olabilir (McLawnon 2012). Günlük dozun bölünerek verildiği dozaj rejimlerinde hem çukur hem de zirve ilaç düzeylerinin izlenmesi gerekir (Balakrishnan ve Shorten 2016).

Beta-laktamlar

Beta-laktamlar zamana bağlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek veya zayıflatarak bakterileri öldürürler. Beta-laktamlar hücre duvarı sentezinin transpeptidasyon basamağında görev alan transpeptidaz ve karboksipeptidazlara bağlanmak suretiyle etki ederler. Öldürme hızları dozdan çok zamana bağlıdır ve sadece üreme fazındaki bakterilere etkilidirler (Gülay 2003, Papich 2009).

Aminoglikozidlerin ve florokinolonların aksine beta-laktamların esas bakterisidal etkisi konsantrasyona bağlı değil zamana bağlıdır (Turnidge 1998). Beta-laktam antibiyotikler gram pozitif bakterilere karşı PAE gösterirlerken, gram negatif bakterilere karşı ya çok kısa gösterir veya hiç göstermezler. Ancak penem antibiyotiklerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı PAE göstermeleri istisnai bir durumdur (Craig ve Ebert 1990). Farmakodinamik hedef; serbest ilaç konsantrasyonunun doz aralığının %40-70'inde MİK değerinin üzerinde kalmasıdır ($T > MİK$). Gelişmekte olan *in vitro* bulgular direnç gelişimi engellemek için beta-laktam konsantrasyonlarının MİK değerinin altı katı olması gerektiğini göstermektedir. Beta-laktamlardan maksimum bakterisidal etki elde etmek için plazma konsantrasyonlarının doz intervallerinin tamamında MİK değerinin 4-5 kat üzerinde kalması gerektiği bildirilmektedir (Roberts ve ark 2010).

Organ disfonksiyonu bulunmayan sepsiste artan beta-laktam klirensi beklenenden daha düşük serum konsantrasyonlarına neden olabilir. Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği bulunan sepsiste ise beta-laktam klirensi azalır ve beklenenden daha yüksek ilaç konsantrasyonları görülebilir (Roberts ve Lipman 2006). Yanık hastalarında yüzeysel enfeksiyonların tedavisinde genellikle beta-laktamlar reçete edilmektedir. Bu enfeksiyonlar bazı hastalarda sepsise neden olabilmektedir. Yanık ve sepsis beta-laktam klirensini artırabilir. Böyle ilaç farmakokinetiğinde anlamlı derecede değişikliğe neden olabilen yanık yaralanması hastalarında antibiyotik konsantrasyonlarının suboptimal seviyede kalması potansiyeli artmaktadır bu nedenle yanık yaralanması hastalarında yeterli antibiyotik dozunu ayarlamak için TİDİ uygun olabilir (Patel ve ark 2012).

Florokinolonlar

Florokinolonların genç hayvanlarda kullanılmasının artropatiye neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca insanlarda görülen tendinit ve tendon rupturu etkisi hayvanlar için rapor edilmemiştir. Gelişimsel artropatiye en hassas türler sıçanlar ve köpeklerdir. Özellikle 4-28 hafta arası yaşta olan köpekler çok duyarlıdır. Etkilenen köpeklerde eklem şişliği ve topallık görülebilir ancak ilacın kesilmesi durumunda lezyonların geri dönüşümü mümkün olabilir. Yavru kediler, domuzlar ve buzağılar bu konuda daha dirençlidir. Genç hayvanlarda meydana gelen kıkırdak hasarı, kıkırdak matrisinin düzgün gelişimi için gerekli olan magnezyum ile ilaç moleküllerinin şelasyon yapması nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Papich ve Riviere 2009, Patel ve ark 2012).

Florokinolonlar konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir ve aynı zamanda birçok gram negatif patojene karşı PAE gösterirler. Bu özellikleri ile beta-laktamlardan çok aminoglikozidlere benzerlik gösterirler. Florokinolonların etkinliğini en iyi gösteren farmakodinamik parametreler $AUC_{0-24} / MİK$ veya $C_{max} / MİK$ oranlarıdır (Lode ve ark 1998, Giguère ve Dowling 2013).

$C_{max} / MİK$ oranının 8'in üzerinde olması halinde 24 saat içinde inhibe olan mikroorganizma üremesinin tekrar başlamasının engellenebilmesi bu oranın önemini göstermektedir. Siproflaksasin'in günde iki kez 500 mg ve levoflaksasin'in günde bir kez 500 mg/kg standart dozlarda uygulanmasını takiben; $MİK_{90}$ değeri 1 $\mu\text{g/ml}$ olan bir pnömokok suşu için $C_{max} / MİK$ değeri sırasıyla sadece 2.5 ve 5.1 oranına ulaşabilmektedir. Bu durum konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösteren bu tür antibiyotiklere karşı direnç gelişimini engellemek için daha yüksek dozların gerekli olduğunu gösterir (Goldstein ve Garabedian-Ruffalo 2002).

Tetrasiklinler

Veteriner Hekimliği alanında en çok kullanılan antibiyotiklerin bulunduğu grubu oluşturur. Günümüzde, tetrasiklinler insan ve hayvanlarda mikrobiyal hastalıkların sağaltımında yaygın olarak kullanılmaktadır (Acet ve ark 1989). Bakteri hücre duvarından pasif difüzyon ve aktif transportla hücre içine giren tetrasiklinler ribozomların 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini engellemek suretiyle bakteriyostatik etki gösterirler (Schnappinger ve Hillen 1996).

Tetrasiklinlerin etkinlikleri $AUC_{0-24}/MİK$ değeriyle ilişkilidir ve PAE'leri mevcuttur. Optimum $AUC/MİK$ oranı 30-40 aralığındadır. Domuzlarda içme suyuna 10 mg/kg doksisisiklin katılarak yapılan bir çalışmada *pasteurella spp.* için 60, *mycoplasma spp.* için 155, *bordetella spp.* için 585 olmak üzere daha yüksek $AUC/MİK$ oranları bildirilmiştir (Papich ve Riviere 2009).

VETERİNER ALANDA TİDİ UYGULAMASI

Veteriner alanda ilaç düzeylerinin izlenmesi yerel hastanelerde ve teşhis laboratuvarlarında yapılabilmektedir. Yeterli doz verilmesine rağmen tedavi edilemeyen hayvanlarda, ilaç tedavisi sırasında toksisite görülmesi durumunda, sahip uyumunun değerlendirilmesi için, ilaç etkileşimi durumlarında ve hastalarda ilaçların absorpsiyon ve eliminasyonunu değiştirebilecek faktörlerin bulunması durumunda TİDİ tavsiye edilmektedir (Papich 2009).

TİDİ çok disiplinli bir işlemdir. Beşeri hekimlikte TİDİ uygulamasında klinisyenler, hemşireler ve farmakologlardan oluşan bir ekip görev alırken veteriner hekimliği alanında yetişmiş yardımcı eleman sayısının azlığı nedeniyle veteriner

hekimlerin TİDİ'den sonuç alabilmesi için sürecin tüm aşamalarında aktif olarak rol alması ve süreci yönetmesi gerekmektedir. TİDİ uygulaması sırasında kan örneklerinin ilaç uygulamasını takiben belirli zaman aralıklarında ve uygulanan ilaca göre sadece plastik veya cam tüplere toplanması gerekmektedir. Bu nedenle veteriner hekimler için saha şartlarında TİDİ sürecinin en problemleri kısmını örneklerin toplanması ve laboratuvara ulaştırılması oluşturur. TİDİ insan tıbbında köklü bir prosedür haline gelmesine rağmen veteriner hekimliği alanında uygulanması oldukça sınırlıdır ancak gelişen teknoloji ile birlikte veteriner alanda TİDİ uygulamalarının artan bir şekilde kullanımı mümkün olabilir (Neff-Davis 1988).

SONUÇ

TİDİ ilaç konsantrasyonlarını kullanarak hastanın ilaç rejimini yönetmeyi ve sonuçları hasta yararına optimize etmeyi hedeflemektedir (Gross 2001). Günümüzde kan ve diğer vücut sıvılarında antibiyotik konsantrasyonlarının izlenmesi genellikle aminoglikozidler ve vankomisin gibi dar terapötik indekse sahip ve geri dönüşümsüz nefrotoksisite ve ototoksisiteye neden olan ilaçlar için kullanılmaktadır (McLawhon 2012). Ancak son yıllarda önemli bir paradigma değişikliği gözlenmektedir. TİDİ'nin öncelikli hedefi toksisiteyi önlemekten ziyade ilaç etkinliğini artırmak haline gelmiştir (De Waele ve De Neve 2014). Örneğin geniş terapötik indekse sahip beta-laktamlar için normalde kullanılmadığı halde ilaç konsantrasyonlarını ideal düzeye getirmek, klinik sonuçları iyileştirmek ve direnç gelişimini azaltmak amacıyla yüksek MİK parametresine sahip patojen mikroorganizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyonlar ve sepsis gibi kritik durumlarda da kullanılabilir (Altan 2013).

Veteriner hekimliği alanında en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturan antibiyotikler enfeksiyonun şiddet ve süresinin kısaltılması, sağ kalım oranının artırılması, komplikasyon ve kronikleşmenin önlenmesi bakımından kritik öneme sahip ilaçlardır. Antibakteriyel ilaçların akılcı kullanımı, başarılı ve ekonomik bir tedavinin sağlanmasının yanı sıra hayvansal ürünlerde ilaç kalıntılarının önlenmesi ve halihazırda kullanılmakta olan ilaçların gelecekte kullanım potansiyellerinin devamı açısından da önemlidir. Dünya çapında çözülmesi gereken önemli bir sorun olan antibiyotik direncinin engellenmesi için antibiyotik kullanımında hastalık etkeni mikroorganizmanın ve duyarlılığının tespit edilerek hastanın klinik durumuna göre doğru ilacın uygun dozda ve uygun doz aralığında verilmesi zorunluluk haline gelecektir. Bu nedenle ilerleyen yıllarda antibiyotiklerde TİDİ uygulamasının öneminin artacağı öngörülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu derleme ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKISI

Bu derlemenin planlanması, verilerin toplanması, yazımı ve revize edilmesi yazar M.N.URAL tarafından gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Acet HA, Demet Ö, Traş B, 1989. Hayvansal dokularda ince-tabaka kromatografi yöntemi ile tetrasiklin rezidülerinin tayini. Eurasian J Vet Sci, 5, 1, 145-54.
- Ahmad I, Huang L, Hao H, Sanders P, Yuan Z, 2016. Application of PK/PD Modeling in Veterinary Field: Dose Optimization and Drug Resistance Prediction. Biomed Res Int, 2016, 5465678.
- Akata F, 2003. Aminoglikozidlerde farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler. ANKEM Derg, 17, 3, 232-6.
- Al-Lanqawi Y, Capps P, Abdel-hamid M, Abulmalek K, Phillips D, Matar K, Sharma P, Thusu A, 2007. Therapeutic drug monitoring of gentamicin: evaluation of five nomograms for initial dosing at Al-Amiri Hospital in Kuwait. Med Princ Pract, 16, 5, 348-54.
- Altan F, 2013. Seftiofurun yeni doğan buzağılardaki dozaj rejimi üzerine deneysel şok ve kombine tedavi uygulamalarının etkilerinin belirlenmesi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Andes D, 2001. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr Opin Infect Dis, 14, 2, 165-72.
- Andrews JM, 2001. Determination of minimum inhibitory concentrations. J Antimicrob Chemother, 48 Suppl 1, 5-16.
- Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL, 2011. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. Intern Med J, 41, 6, 441-9.
- Balakrishnan I, Shorten RJ, 2016. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Ann Clin Biochem, 53, Pt 3, 333-46.
- Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J, 1996. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ, 312, 7027, 338-45.
- Blot SI, Pea F, Lipman J, 2014. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. Adv Drug Deliv Rev, 77, 3-11.
- Boothe DM, 2011. Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics, Elsevier Health Sciences
- Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA, 2002. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. Intensive Care Med, 28, 7, 936-42.

- Corvaisier S, Maire PH, Bouvier d'Yvoire MY, Barbaut X, Bleyzac N, Jelliffe RW, 1998. Comparisons between antimicrobial pharmacodynamic indices and bacterial killing as described by using the Zhi model. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 7, 1731-7.
- Craig WA, 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 26, 1, 1-10; quiz 1-2.
- Craig WA, Ebert SC, 1990. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl*, 74, 63-70.
- D'Avolio A, Pensi D, Baietto L, Di Perri G, 2014. Therapeutic drug monitoring of intracellular anti-infective agents. *J Pharm Biomed Anal*, 101, 183-93.
- De Waele JJ, De Neve N, 2014. Aminoglycosides for life-threatening infections: a plea for an individualized approach using intensive therapeutic drug monitoring. *Minerva Anestesiol*, 80, 10, 1135-42.
- Dowling PM, 2013. Aminoglycosides and aminocyclitols. In: *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Eds: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, 5.: Wiley, p. 233-55.
- Duszynska W, 2012. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antibiotic therapy in severe sepsis. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 44, 3, 158-64.
- Estes L, 1998. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc*, 73, 11, 1114-22.
- Giguère S, Dowling PM, 2013. Fluoroquinolones. In: *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Eds: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, 5.: Wiley, p. 295-314.
- Goldstein EJ, Garabedian-Ruffalo SM, 2002. Widespread use of fluoroquinolones versus emerging resistance in pneumococci. *Clin Infect Dis*, 35, 12, 1505-11.
- Gross AS, 2001. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*, 52 Suppl 1, 5S-10S.
- Gülay Z, 2003. Hücre Duvar Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller. *ANKEM Derg*, 17, 3, 192-204.
- Hallworth M, Capps N, 1993. *Therapeutic drug monitoring and clinical biochemistry*, UK: ACB Venture Pub., 1993, p.
- Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA, 2016. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 1-19.
- Jarrell AS, Kruer RM, Johnson D, Lipsett PA, 2015. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Surg Infect (Larchmt)*, 16, 4, 375-9.
- Karlowisky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, Hoban DJ, 1994. Once-daily aminoglycoside dosing assessed by MIC reversion time with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 38, 5, 1165-8.
- Kayaalp SO, Melli M, Akova M, 2012. Antibiyotikler ve Diğer Kemoterapötikler. In: *Akılci tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Eds: Kaya S, 13. Ankara: Pelikan Yayıncılık, p. 157-373.
- Levison ME, 2004. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am*, 18, 3, 451-65, vii.
- Levison ME, Levison JH, 2009. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*, 23, 4, 791-815, vii.
- Lode H, Borner K, Koeppe P, 1998. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 27, 1, 33-9.
- Maurin M, Raoult D, 2001. Use of aminoglycosides in treatment of infections due to intracellular bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 11, 2977-86.
- McLawhon R, 2012. Guidelines for the monitoring of vancomycin, aminoglycosides and certain antibiotics. In: *Therapeutic Drug Monitoring: Newer Drugs and Biomarkers*. Eds: Dasgupta A, 1. NY: Elsevier Science, p. 197-218.
- Neff-Davis CA, 1988. Therapeutic drug monitoring in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18, 6, 1287-307.
- Osorio C, Garzón L, Jaimes D, Silva E, Bustos R-H, 2021. Impact on Antibiotic Resistance, Therapeutic Success, and Control of Side Effects in Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Daptomycin: A Scoping Review. *Antibiotics*, 10, 3, 263.
- Papich MG, 2009. Therapeutic drug monitoring. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Eds: Riviere JE, Papich MG, 9.: Wiley, p. 1323-30.
- Papich MG, Riviere JE, 2009. Chemotherapy of Microbial Diseases. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Eds: Riviere JE, Papich MG, 9.: Wiley, p. 817-1050.
- Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, Briscoe SE, Ungerer J, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, 2012. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Ther Drug Monit*, 34, 2, 160-4.
- Roberts JA, Lipman J, 2006. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*, 45, 8, 755-73.
- Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH, 2012. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*, 73, 1, 27-36.
- Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J, 2010. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*, 36, 4, 332-9.
- Schnappinger D, Hillen W, 1996. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Archives of microbiology*, 165, 6, 359-69.

- Shahrami B, Sharif M, Forough AS, Najmeddin F, Arabzadeh AA, Mojtahedzadeh M, 2021. Antibiotic therapy in sepsis: No next time for a second chance! *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*.
- Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA, 2012. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*, 2, 1, 35.
- Traş B, Yazar E, Elmas M, 2012. Kemoterapötikler. In: *Veteriner ilaç*. Eds: Yazar E. Konya, p. 21-101.
- Turnidge JD, 1998. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*, 27, 1, 10-22.
- Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, 2010. Optimizing Antibiotic Use in the Intensive Care Unit. *Clin Pulm Med*, 17, 162-9.
- Wallenburg E, Ter Heine R, Schouten JA, Brüggemann RJ, 2020. Personalised antimicrobial dosing: standing on the shoulders of giants. *International journal of antimicrobial agents*, 56, 3, 106062.
- Wicha SG, Mårtson AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, Minichmayr IK, 2021. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics. *Clin Pharmacol Ther*, 109,4, 928-41
- Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA, 2014. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis*, 14, 288.