

## Plazma İlaç Düzeytermin, Tedavinin Yonlendirilmesindeki Önemi

İ. HAKKI AYHAN\*  
E. SUZAN USANMAZ \*\*  
ÖZDEN PALAOĞLU \*\*\*

İlaç kinetiği ve özellikle ilaç metabolizma hızının büyük kişisel farklılıklar göstermesi ilaç dozlamasının, poligenetik kontrol altında olan vücut ağırlığı ve vücut yüzeyi gibi parametreler üzerinden değil ilacın kişiye özgü kan konsantrasyonunun saptanarak yapılmasını gerektirmektedir. Bu klinik farmakolojik prensibin tedavi edici hekimlikçede kabulü, uygulanan ilaç tedavisinin etkinliğini artırırken toksik yan etkilerin görülme sıklığı ve ciddiyetini azaltacaktır.

İlaç metabolizma hızındaki genetik kontrole karşın, ilacın biyolojik sınırlarda saptanan konsantrasyonu ile farmakolojik etkisi arasındaki çok yüksek korelasyon çoğunlukla kişisel farklılıklardan bağımsızdır. Birçok ilaç için elde edilen kan konsantrasyonu üç bölgeye ayrılır:

1. Tedavi edici etkinliğin olmadığı bölge
2. Tedavi edici etkinliğin görüldüğü ve toksik etkilerin ihmal edilebildiği bölge
3. Toksik etkilerin görüldüğü bölge.

İlaçların kan düzeylerinin sıklıkla saptanarak dozlamının ayarlanması sonucunda, optikamal kan konsantrasyonu elde edilebilir. Böylece başarılı bir ilaç tedavisinin ana prensibi olan hastaya minimum zarar ve fiatta maksimum yararlanım sunulabilir.

Birçok yeni tedavi ajanının yalnız başına veya diğer ajanlarla birlikte kullanılmalarının giderek artması ilaçlara ait istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığının ve öneminin artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda, yalnızca klinik gözlemlere dayalı toksisite araştırmaları yetersiz kalmakta ve bu nedenle, gelişen teknolojinin ışığı altında ilaçların kan düzeylerinin direkt olarak saptanması gerekmektedir. İlacın optimal konsantrasyonunu sağlayacak doz rejiminin bu şekilde düzenlenmesi ise hasta için yarar/zarar oranını yarar lehine değiştirecektir.

Bazı ilaçların tedavi indeksleri düşüktür, yani minimal etkin konsantrasyonları toksik konsantrasyonlarına çok yakındır. Tedavi indeksleri düşük olan

ilaçlarla kronik tedavi altında olan hastalarda toksisite belirtilerinin kolaylıkla ortaya çıkabilmesi, bu ilaçların kan düzeylerinin saptanmasının önemini daha da arttırmaktadır.

İlaç kan düzeylerinin saptanması, beklenen tedavi etkinliğinin sağlanmadığı durumlarda da önem taşımaktadır, örneğin, ilaçların kronik kullanımlarını gerektiren epilepsi, hipertansiyon gibi rahatsızlıklarda, sürekli bir yakınması olmayan hasta doz rejimine uymayabilir. Böylece, yeterli kan düzeyi sağlanmadığı için beklenen tedavi etkinliği de oluşamaz. Kan konsantrasyonları saptanarak bu durum açıklığa kavuşturulabilir.

İlaçların saptanan kan konsantrasyonları ile farmakolojik etkileri arasındaki ilişki genetik kontrolden etkilenmemekle birlikte belirlenen konsantrasyonu sağlayacak doz rejiminin farklılıklar göstermesi, varyasyonun reseptör bölgesinde değil, ilacın metabolizma hızında olduğunu düşündürmektedir. Örneğin, aynı doz rejimi A hastasında etkin olmayan konsantrasyon oluştururken, B hastasında etkin, C hastasında ise toksik konsantrasyon oluşturabilir. İlaç metabolizması hızlı olan bir kişide sabit doz uygulanması ilaç birikimine neden olabilmektedir. Plazma proteinlerine fazla miktarda bağlanan dikumarol, fenilbutazon, difenilhidantoin gibi bazı ilaçların dışında plazma yarı ömrü uygulanan dozdan bağımsızdır. İlaçların kandan temizlenme hızı doz ve kan konsantrasyonu ile değişebileceği için hekim, uygulayacağı doz ve doz aralığına dikkat etmelidir. Bu nedenle ilacın sık sık kan konsantrasyonunun saptanması gerekir. Ayrıca, yapılan çalışmalar, ilaç metabolizma hızındaki kişisel farklılıkların çevresel faktörlerden daha çok genetik faktörlere bağımlı olduğunu göstermekle beraber, nikotin, kafein, benzpiren, DDT gibi çevresel faktörlerinde ilaç metabolize eden enzim sistemlerinin indükleyici ajanları olduğunu akıldan çıkartmamak gerekmektedir.

İlaç etkileşimleri de son yıllarda giderek önem kazanmaktadır, özellikle, ilaçların emilim, dağılım,

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Kimya Uzmanı

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

biyotransformasyon, atılım ve proteinlere bağlanma gibi farmakokinetik parametreler düzeylerinde etkileşebilmeleri, bu etkilerin mekanizmalarının klinik açıdan gözden kaçırılmamasını gerektirmektedir. Bazı ilaçlar kendilerinin veya birlikte kullanıldıkları ilaçların etki sürelerini kısaltabilirler. Örneğin, karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen, kendisi de bu yolla metabolize olan fenobarbital hem kendi metabolizmasını hem de bu yolla metabolize olan ilaçların metabolizmalarını hızlandıracaktır. Rh uyuşmazlığı olan hamile kadınlarda fenobarbital kullanılması doğacak bebekte serum bilirubin düzeylerini, dolayısıyla kern-ikterus olasılığında azaltacaktır. İlaçla, indükleyici bir ajanın kullanılmasında da kişisel farklılıklar söz konusudur, örneğin, yapılan bir çalışmada, fenobarbital ile indüklenen antipirinin yarılanma ömrünün 16 kişide % 0 ile % 68 arasında değiştiği gözlenmiştir<sup>11</sup>. İndüklenebilirlik özelliği de çevresel faktörlerden daha çok genetik faktörlerden etkilenmektedir. Birlikte kullanılan bazı ilaçlar birbirlerinin biyotransformasyon hızını yavaşlatabilirler. Örneğin, depresyon tedavisinde kullanılan nortriptilin, gut tedavisinde kullanılan allopürinol'ün biyotransformasyonunu yavaşlatır. Bu tür etkileşme de genetik faktörlere bağlıdır.

Klinik açıdan bakıldığında ilaç etkileşmelerinde, bir ilacın diğerinin yarı ömrünü uzatması metabolizmasını hızlandırmasından daha tehlikeli olmaktadır. Metabolizmasını hızlandırma durumunda klirensteki artış nedeni ile ilaç etkisinin azalmasına karşın yan ömrün uzatılması durumunda toksisite olasılığı artmaktadır.

**Tablo 1**

*İlaç Düzeylerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler*

Spektrofotometri, Kolorimetri	
Alev fotometri	
Biyoese	
Florimetri	
Kromatografi:	İnce tabaka (TLC)
	Gaz ve likit (GI.C) (HPLC)
Ligand eşyeleri	Radyoimmünoese (RIA)
	Enzimimmünoese (EIA) (EMIT)
Kütle spektrofotometri (GC-MS)	

Tablo 1'de ilaç düzeylerinin saptanmasında kullanılan yöntemler görülmektedir. Yöntemlerin seçimi hassaslıklarına ve kandaki miktarlarına göre değişmektedir.

Spektrofotometrik ve kolorimetrik yöntemler basit ve kolay uygulanabilirler. Bu yöntemlerde, mikrogram/mililitre düzeyinde ölçümler yapılabilmesine karşın interferans olasılığının ve kullanılan örnek miktarlarının fazlalığı, ekstraksiyon işlemlerinin zaman alması klinik tayinlerde kullanılmalarını sınırlamaktadır.

Gas ve likit kromatografik yöntemler hem farklı gruptan hem de aynı gruptan farklı kimyasal yapıdaki ilaçları ayırabilme özellikleri nedeniyle daha geniş bir alanda kullanılabilirler. Gas kromatografik yöntem 1970'lerden sonra giderek gelişmiş, dedektör sistemlerinde, özellikle nitrojen ve fosfor dedektörlerindeki gelişmeler ile yöntemin duyarlılığı nanogram/mililitre düzeylerine inmiştir. Sistemin komplike olması, iyi yetişmiş bir analiste ihtiyaç göstermektedir. Enstürmantasyonun kolay olması nedeniyle likit kromatografik yöntem günümüzde en pratik yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle pikogram/mililitre düzeyinde ölçüm yapılabilir.

Mikrolitre düzeyinde örneklerle çalışılabilen RIA yöntemlerinin duyarlılığıda pikogram/mililitre düzeyindedir. Ancak benzer moleküller arası çapraz reaksiyon oluşabilmesi ve birçok ilaç için radyoaktif kitlerin bulunmaması yaygın kullanımlarını önlemektedir.

Son yıllarda enzim aktivitesi ölçülerek ilaç düzeylerinin saptanması ve değerlendirilmesi prensibine dayanan enzimimmünoese yöntemleri önem kazanmaktadır. Mikrolitre düzeyinde örneklerle çalışılabilmesi, (50 mikrolitre örnekle 5 ayrı ilaç tayin edilebilmektedir) hızlı ve kesin sonuç alınabilmesine karşın yalnızca spesifik antibody'si olan ilaçlar için kullanılabilinmeleri uygulanma alanlarını sınırlamaktadır.

PAVIA Üniversitesi Klinik Farmakoloji bölümüne uygulanan bir yöntemle göre ilaç düzeylerinin klinik farmakokinetik değerlendirme ve analizi başlıca üç bölümden oluşmaktadır<sup>1</sup>.

**I. Bilgi Toplanması:**

- İlacın uygulanma hikayesi; ne kadar zaman- dır kullanıldığı, uygulanan doz dejimi
- Son doza göre örnek alınma zamanı
- Hastanın klinik durumu; hastanın ağırlığı, yaşı, ilaç farmakokinetiğini etkileyebilecek başka bir hastalık durumu, Laboratuvar bulguları: Renal ve hepatik klirensi gösteren serum kreatinin, BUN, serum albümin, bilirubin düzeyleri, ilacın bağlandığı protein türü, plazma protein konsantrasyonları, proteinlerden ayırıcı ajanların (üremi) varlığı.
- Birlikte ilaç kullanılıyor ise bu ilaçların farmakokinetik parametreler üzerine ve klinik laboratuvar bulguları üzerine etkile- ri.
- Hastaya özgü farmakokinetik parametreler.
- İlacın aktif metaboliti olup olmadığı
- Kullanılan analiz yönteminin özgüllüğü,

- duyarlılığı, tekrarlanabilirliği  
h) İlacın şimdiki ve ölçüldü ise daha önceki kan konsantrasyonları bilinmelidir.

#### II. Toplanan Bilginin Değerlendirilmesi:

A. Bulunan plazma konsantrasyonunun minimal, maksimal veya ortalama değer oluşunun kontrolü için;

- Doz aralığında örnekleme zamanı
- İlacın yarı ömrüne bağlı doz aralığı
- İlacın farmakokinetik özellikleri
- Bulunan plazma konsantrasyonunun ilacın plazma konsantrasyon salınımları ile ilişkisinin belirlenmesi gerekmektedir.

B. Ortalama kararlı durum konsantrasyonunun değerlendirilmesi ( $C_{p,ss}$ ):

Beklenmeyen kararlı durum plazma konsantrasyonlarının nedenleri:

- Hastanın uygulanan doz rejimine uyumu yetersizdir.
- Biyoyararlanım,
- Renal klirens,
- Hepatik klirens,
- Plazma proteinlerine bağlanma beklenenden farklıdır.

C. Kararlı durum minimal konsantrasyonunun değerlendirilmesi ( $P_{min,ss}$ ):

$C_{p,ss}$  beklenenden yüksek ise;

- Hastanın doz rejimine uyumu yetersiz,
- Biyoyararlanım beklenenden az,
- Emilim beklenenden yavaş,
- Plazma proteinlerine bağlanmada artış,
- Klirensin beklenenden az olması gibi olasılıklar söz konusu olabilir.

D. Kararlı durum maksimal konsantrasyonunun değerlendirilmesi ( $C_{p,max,ss}$ ):

$C_{p,max,ss}$ 'un güvenilirliği az olmasına karşın, beklenenden büyük/küçük olması durumunda;

- Hastanın doz rejimine uyumu yetersiz,
- Biyoyararlanım beklenenden farklı,
- Dağılım hacmi beklenenden büyük/küçük,
- Plazma proteinlerine bağlanmada artış/azalış olması mümkündür.

E. Kararlı durumu yansıtmayan plazma konsantrasyonunun değerlendirilmesi:

İlaç birikiyor ve  $C_p$  beklenenden yüksek ise;

- Hastanın ilaç rejimine uyumu yetersiz,
- Biyoyararlanım beklenenden az,
- Plazma protein bağlanmasında artış,
- Dağılım hacmi öngörülenden küçük,
- Klirens öngörülenden az,
- Hastaya, kullandığı ilacın yükleme dozu

uygulanması gibi durumlar söz konusu olabilir.

#### III. Kişisel farmakokinetik parametrelerin bulunması:

Kişisel farmakokinetik parametreler matematiksel yaklaşımlar yardımı ile tek tek hesaplanır ve yukarıdaki bölümlere göre değerlendirilir.

Bu değerlendirmelerin sonucunu gösteren kısa raporda;

- Hastanın adı ve soyadı,
- Uygulanan doz rejimi,
- Gün ve tarih belirtilerek elde edilen plazma konsantrasyonu değeri,
- Klirens, dağılım hacmi, yarılanma ömrü gibi kişisel farmakokinetik parametrelerin değerlendirme sonuçları,
- Bulunan konsantrasyon değerinin literatür değerleri ile karşılaştırılması,
- Hata kaynakları,
- Tavsiyeler bulunmalıdır.

Kan düzeylerinin saptanması ile yapılan düzenlemeler sonucu daha başarılı tedavi sağlanan bazı ilaçlar ve bunların kısa farmakokinetik özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

#### DİFENİLHİDANTOİN

Bir hidantoin türevi olan difenilhidantoin (DPH) grand mal ile serebral fokal epilepsinin majör ilacıdır. Kişisel farklılıklara karşın renal fonksiyonu normal olan kişilerde plazma konsantrasyonu ile terapötik etkinliği arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca, vücut ağırlığı ile plazma düzeyi arasında negatif, yaş ile plazma düzeyi arasında ise pozitif yönde bir ilişki vardır<sup>7</sup>.

Tedavi indeksi düşük olan DPH'nin etkin plazma konsantrasyonu 10-20 mikrogram/ml arasındadır. 20 mikrogram/ml'nin üzerinde nistagmus, 30 mikrogram/ml'nin üzerinde ataksi, 40 mikrogram/ml nin üzerinde ise letarji görülür.

Oral alınımı takiben emilimi yavaş ve genellikle tam değildir. Oral farmasötik şekillerinde anlamlı biyoyararlanım farkları gözlenmiştir<sup>10</sup>. Plazmada doruk konsantrasyona 2-6 saat sonra ulaşır. Plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. Hipoalbuminemi ve üremik hastalarda serbest fraksiyonun yükselir. Plazma düzeyi ile bağlandığı dokulardaki düzeyi eşittir. % 2'si idrarla değişmeden atılır. Geriye kalanı ise karaciğer mikrozomal enzimleri ile metabolize olur. Ana metaboliti parahidrokisfenil türevi inaktiftir. 10 mikrogram/ml'nin altındaki plazma konsantrasyonlarında eliminasyon 1. derece kinetik (eksponansiyel) gösterirken konsantrasyon arttıkça 0. derece kinetik (lineer)

haline dönüşür. Eliminasyonun duyurulabilir olması ilacın plazma düzeylerinin saptanmasını gerektiren önemli bir nedendir.

Mikrozomal enzim sistemini inhibe eden kloramfenikol, dikumarol, disulfiram, izoniazid gibi ilaçlar ve DPH'nin plazma protein bağlanması ile yarışarak etkileşen sulfisoksazol, fenilbutazon, salisilatlar, bu ilacın plazma konsantrasyonunu arttırmırlar. DPH'nin metabolizmasını hızlandıran karbamazepin ise plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Kronik folat kullanımı, ya ilacın emilimini inhibe ederek ya da DPH'nin santral anti epileptik etkilerini direkt olarak antagonize ederek plazma konsantrasyonunu azaltır. DPH'nin fenobarbital ile etkileşmesi değişkendir. Fenobarbital karaciğer mikrozomal enzim sistemini indükleyerek DPH'nin biyotransformasyonunu arttırabileceği gibi kompetitif inhibisyonla ilacın inaktivasyonunu, ayrıca oral emilimini de azaltabilir. Etanolün de DPH inaktivasyonu üzerinde benzer etkileri vardır. İdrar asiditesini arttıran ilaçlar (PAS, salisilatlar, C vitamini, amonyum klorür) zayıf bir asit olan DPH'nin idrarla atılımını yavaşlatarak plazma konsantrasyonunu arttırmırlar. Otozomal resesif yolla geçen, parahidroksilasyon defekti olan kişilerde ilacın metabolizma hızı düşük olduğundan ilacın küçük dozlarında bile toksik yan etkiler oluşabilmektedir<sup>8</sup>.

### FENOBARBİTAL

Epilepsi ve febril konvülzyon tedavisinde kullanılmaktadır. Plazma konsantrasyonları ile terapötik etkinliği arasında yüksek bir korelasyon vardır.

Tedavi aralığı dar bir ilaçtır. Epilepsi tedavisinde etkin plazma konsantrasyonu 10-30 mikrogram/ml arasında, febril konvülzyon profilaksisinde ise 15 mikrogram/ml düzeyindedir.

Oral alınımını takiben emilimi tam fakat yavaştır. Doruk konsantrasyona, tek doz verilmesinden birkaç saat sonra ulaşır. % 40-60 oranında plazma proteinlerine bağlanır. % 25'i böbrekten pH bağımlı olarak atılır. Geriye kalan % 75'i ise karaciğer mikrozomal enzimleri ile inaktive olur. Ana metaboliti parahidroksifenil türevi olup bu bileşik inaktiftir ve idrarla atılır. Eliminasyon hızının çocuklarda daha fazla olması nedeniyle erişkinlerde 90 saat olan plazma yarılanma ömrü, çocuklarda daha kısadır. Bu nedenle çocuklarda daha yüksek idame dozuna gereksinim vardır.

Fenobarbital, karaciğer mikrozomal enzim sistemini indükleyerek, birlikte kullanıldığı zaman birçok ilacın metabolizmasını hızlandırır ve plazma konsantrasyonunu düşürür. Valproik asitle birlikte kullanılması halinde plazma fenobarbital konsantrasyonu % 40 oranında artar.

### DİGOKSİN-DİGİTOKSİN

Kardiyotonik glikozidler konjestif kalp yetmezliği ve supraventriküler orijinli aritmi tedavisinde kullanılırlar. Dijital toksisitesi ile dijital gereksinim gösteren patolojinin birbirinden ayırımı çok zor klinik bulgular vermesi, bu glikozidler plazma konsantrasyonlarının saptanmasını gerektiren önemli bir nedendir.

Oral alınımını takiben, digoksin % 40-90 arasında digitoksin ise % 90-100 oranında emilir. Digoksin için emilimde gözlenen bu farkın biyoyararlanımı da değiştirmesi önemli bir klinik problem haline gelmiştir<sup>9</sup>. Midenin dolu olması, gecikmiş mide boşalması, malabsorbsiyon bulunuşu ve oral neomisin kullanılması her iki glikozitin de absorpsiyonunu geciktirmektedir. Digoksin doruk konsantrasyona 2-3 saatte ulaştığı halde, maksimum etkisi 4-6 saatte gözlenir. Yükleme dozu verilmiyor ise, yanlanma ömrü 1-2 gün olduğundan kararlı durum plazma konsantrasyonuna ancak bir haftada ulaşır.

Digoksin % 25, digitoksin ise % 90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Kararlı durumda, kalp dokusundaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun 15-30 mislidir. Ekstraselüler K\* konsantrasyonunun arttırılması, dokulara bağlanmayı azaltır.

Digoksinin eliminasyonu büyük oranda idrarla itrah yoluyla olur. Hem tübüler sekresyon, hem glomerüler filtrasyona uğrar. Tüp lümeninden bazen reabsorbsiyon söz konusu olabilir ve tübüler akım hızı çok düşük ise önem kazanır. Kreatinin klirensi ile plazma konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki vardır. Digitoksin ise büyük oranda karaciğer mikrozomal enzim sistemlerinde metabolize olarak elimine olur. Bu enzim sistemini indükleyen ajanlar, digitoksin metabolizmasını hızlandırılırlar. Eliminasyon yarı ömrü digoksin için 1.7 gün, digitoksin için ise 7 gündür.

Kardiyotonik glikozidler tedavi aralıkları dar ilaçlardır. Digoksin için terapötik plazma konsantrasyonu 0.5-2 nanogram/ml iken digitoksin için bu değer 10-35 nanogram/ml'dir.

Yüksek doz ilaç uygulanması, kaybettiren diüretikler, renal fonksiyon bozukluğuna bağlı eliminasyon azalması, uzun süren yatak istirahati, myeloma, paratiroid hastalıkları gibi nedenlerle yüksek miktarlarda Ca<sup>2+</sup> birikimi, diüretik tedavi veya dializ sonucu magnezyum konsantrasyonunun azalması dijital toksisitesini kolaylaştıran nedenlerdir.

Dijitalize hastalara kinidin verilmesi, digoksinin plazma konsantrasyonunu arttırır<sup>10</sup>, bu değişiklik kinidin dozuna ve kişisel farklılıklara bağımlıdır<sup>11</sup>.

Beta-adrenerjik agonistler ve suksinilkolin, dijital tedavisi gören hastalarda aritmiyi arttırmazlar.

## KİNİDİN

Disritmi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Plazma konsantrasyonu ile terapötik etkinliği arasındaki korelasyon anlamlıdır. Kramer-Isacson yöntemine göre, optimal plazma konsantrasyonu 14 mikrogram/ml'dir<sup>2</sup>. Tedavi indeksi düşük bir ilaçtır.

Oral alınımını takiben emilimi hızlıdır, doruk konsantrasyona 60-90 dakika içinde ulaşır. % 70-80'i plazma albüminine bağlanır. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 6 saattir. İlacın büyük bir kısmı karaciğer metabolizması ile elimine olur, böbrek yoluyla atılım % 20'dir. Kinidin'in metabolize olan fraksiyonu ve metabolizma yolu hastadan hastaya değişir. Ayrıca, kinidin preparatları çok saf olmayabilir, değişik çinkona alkaloidleri içerebilir.

Karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen fenobarbital ve difenilhidantoin gibi ilaçlar kinidin eliminasyon hızını artırarak etki süresini kısaltırlar. Plazma digoksin düzeyleri kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmış hastalara kinidin verilmesi, muhtemelen farmakokinetik bir değişim ile digoksin konsantrasyonunu artırır. Varfarin veya diğer herhangi bir oral antikoagulan ile tedavi gören bir hastaya kinidin verilmesi protrombin zamanını uzatır. Plazma K<sup>+</sup> konsantrasyonları arttırıldığında, kinidin kalp üzerindeki etkisi artar.

## TEOFİLİN

Özellikle bronkodilatör olarak kullanılan bir metilli ksantin türevidir. Terapötik etkisi en az 5-8 mikrogram/ml (ort.10)'lik plazma konsantrasyonlarında gözlenir. Toksik etkiler 15 mikrogram/ml'de başlar, 20 mikrogram/ml'de belirginleşir. Dolayısıyla tedavi indeksi düşük ilaçlar grubuna girer. Plazma konsantrasyonları ile terapötik etkisi ve toksisitesi arasında korelasyon bulunduğu literatürden izlenebilmektedir.

Status astmatikus ve kronik astım tedavisinde kullanılır. Kronik tedavide oral alınımının bulantı, kusma ve gastrik iritasyona neden olacağı ileri sürülmüşse de, daha sonra yapılan çalışmalar ve suda çözünürlüğü daha fazla teofilin tuzlarının bulunması bu istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırmıştır. % 50'si plazma proteinlerine bağlanır. Büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olur, % 10'u idrarla değişmeden atılır. Teofilinin yanlanma ömrü çocuklarda 3.5 saat iken, erişkinde 8-9 saate ulaşır. Karaciğer sirozu ve akut pulmo-

ner ödeme giren hastalarda eliminasyon hızı yavaştır; 60 saatin üzerinde değerler gözlenmiştir. Genetik faktörlerin yanısıra sigara içme ve karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini arttıran ajanlarda teofilinin metabolizmasını hızlandırır. Bazı makrolid antibiyotikler ise metabolizmayı yavaşlatır. Ayrıca, teofilinin eliminasyon kinetiği doz bağımlıdır, bu özellik ise doz değişimlerinin ufak miktarlarda yapılmasını gerektirir. Karaciğer ve tiroid bezi fonksiyon bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği ve uzun süreli ateşte ilacın eliminasyonunu etkiler.

## LİTYUM

Mani tedavisinde kullanılmak üzere ilk kez 1949'da psikiyatriye girmiştir. Lityum iyonları gastrointestinal kanaldan çabuk ve hemen emilir. Doruk konsantrasyona 2-4 saatte ulaşır, tam emilim ise 8 saatte tamamlanır. Ekstraselüler sıvıya dağılır, ve çeşitli dokularda farklı derecelerde birikir. Kan-beyin engelinden geçişi yavaştır ancak kararlı durum konsantrasyonuna ulaştıncaya, beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun % 40'ını oluşturur. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Tek doz lityumun % 95'i idrarla elimine olur. Tekrarlanan dozlarda verildiği zaman kararlı durum konsantrasyonuna 5-6 günde ulaşır. Tedavi kesildiği zaman, lityumun böbrekle atılımında çok kısa süren bir fazı, 10-14 gün süren ikinci yavaş bir faz izler. Glomerüllerden filtre olan lityumun % 80'i tüplerden geri emildiği için, klirensi, kreatinin klirensinin % 20'si kadardır. 15-30 ml/dakika arasında değişen bu değer, erişkinlerde daha düşük, gençlerde ise daha yüksektir. Na<sup>+</sup> yüklemesi lityum atılımını hafif artırır fakat en önemli problem lityumun önemli derecede birikmesiyle sonlanan Na<sup>+</sup> kaybıdır.

Terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle sık sık, özellikle akut manik hastalarda her gün plazma konsantrasyonuna bakılmalıdır. Tedavi aralığının dar olması ve ilk dağılımı sırasında yarılanma ömrünün kısa olması, tedavinin bölünmüş dozlar halinde uygulanmasını gerektirmektedir. Optimal plazma konsantrasyonu 0.8-1.5 mEq/l düzeyindedir.

Na<sup>+</sup> depleksiyonuna neden olan diüretikler (furasemid, etakrinik asit, tiazid grubu) veya terleme, diare gibi durumlar lityum birikimine neden olurlar<sup>6</sup>. Lityum, noradrenalinin pressör cevabını azaltır. Lityumla oluşan nefrojenik bir diabetes insipidus tiazid grubu diüretiklerle önlenemez. Lityum sıklıkla antipsikotik veya antidepresan ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman toksisite riskinin arttığı bildirilmiştir. Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkileriyle oluşan idrar retansiyonu lityum ile oluşan diürez ile daha az

rahatsızlık verici bir duruma gelir. Tüm bunlara rağmen, lityumun belirgin bir kontrendikasyonu yoktur.

### TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR (TADj)

Depresyon tedavisinde kullanılan bu grup ilaçların 100-200 nanogram/ml düzeylerindeki konsantrasyonları antidepresif cevap ile doğrusal bir ilişki içindedir. Tedavi aralığı 100-300 nanogram arasındadır ve tedavi indeksi düşük ilaçlar grubuna girerler.

Oral almımlarından sonra gastrointestinal kandan iyi emilirler. Aynı zamanda antikolinergik etkileri olan bu ajanların yüksek dozları gastrointestinal aktiviteyi, mide boşalmasını yavaşlatır ve emiliminde yavaşlamasına neden olur. Plazmada doruk konsantrasyona 2-8 saat içinde ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanırlar. Lipofilik olmaları nedeniyle dağılım hacimleri genişdir. Karaciğer mikrozomal enzim sisteminde okside olurlar ve glukronik asitle birleşirler. Metabolizmaları arasında, metile ve demetile olan moleküllerin oram kişisel farklılaşma gösterir ve genetik kontrol altındadır. Eliminasyon yarı ömürleri imipramin için 10-20 saat, protriptilin için ise 80 saattir.

Difenilhidantoin, fenilbutazon, aspirin, aminopirin, skopolamin ve fenotiyazinlerle birlikte kullanılmaları plazma proteinlerine bağlanmalarını azaltır. Karaciğer mikrozomal enzim sistemi üzerindeki etkileriyle nöroleptik ilaçlar, steroidler, oral kontraseptifler, TAD'larm etkilerini potansiye ederken, barbitüratlar ve diğer bazı sedatifler azaltırlar. Antidepresanlar diğer bazı sedatiflerin ve alkolün etkisini arttırlar. Biyojenik aminlerle tehlikeli potansiyatif etkileşmeye girebilirler, guanetidin etkisini ise önlerler. Ayrıca, klonidin santral antihipertansif etkisini de ortadan kaldırırlar.

### GENTAMİSİN

Özellikle gram (→) basil infeksiyonlarında kullanılan antimikrobik bir ajandır.

1 mg/kg başına intramusküler kullanılmasından sonra plazma doruk konsantrasyonu ortalama 4 mikrogram/ml olmasına rağmen tekrarlanabilirliğinin az olması farmakokinetik parametrelerin genetik kontrol altında olduğunun bir göstergesidir. 10 mikrogram/ml'nin üzerindeki doruk konsantrasyonlar ve 2 mikrogram/ml'nin üzerinde 10 günlük bir tedavi süreci nefrotoksite ile birlikte gitmektedir. Tedavi aralığının dar olması ile birlikte diğer farmakokinetik özellikleri periyodik olarak plazma konsantrasyonlarının saptanmasını gerektirmektedir. İntramusküler kullanıldığı zaman beyin-omurilik sıvısına geçen miktar yetersizdir. Bu nedenle gram (→) basillerle oluşmuş menenjit infeksiyonlarında intratekal veya intraventriküler uygulanması gerekir. Solunum sistemi salgılarına penetrasyonu çok zayıftır.

Penisilin türevleri, aktiviteyi belirli bir düzeye kadar inhibe etmeleri nedeniyle gentamisin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Özet olarak;

1. Tedavi indeksi düşük ilaçların kullanılışı,
2. Tedavi aralığı dar ilaçların kullanılışı,
3. Doz bağımlı kinetik gösteren ilaçların kullanılışı,
4. Farmakokinetik ilaç etkileşmelerinin muhtemel olduğu kombine ilaç kullanılışı,
5. Tedavinin yetersizliği,
6. Toksikite oluşumu,
7. Profilaktik tedavi,
8. Karaciğer ve böbrek hastalıklarının varlığı durumlarında biyolojik sınırlarda ilaç düzeylerinin saptanması ve ilaç seviyelerinin en az yan ve toksik etki ile en fazla yarar sağlayabilecek düzeyde bir doz rejiminin düzenlenmesi tedaviyi daha başarılı hale getirebilecek bir ilke olarak karşımıza çıkmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Bonora, M.R., Guaglio, R., Terzoni, P.A., Rondanelli, R., *Clinical Pharmacokinetics: The pharmacological monitoring of plasmatic levels in therapy*, Int. J.Clin.Pharmacol. Ther. Toxicol., 18:73-87, 1980.
2. Cramer, G.J., Isacson, B., *Quantitative determination of Quinidine in plasma*, Scand.J.Clin.Lab. Invest., 15:553-558, 1963.
3. Dooring, W., *Quinidine, Digoxin interaction: Pharmacokinetics, underlying mechanisms and clinical implications*, N.Engl.J.Med., 301:400-404, 1979.
4. Ejwinsson, G., *Effect of Quinidine on plasma concentrations of digoxin*, Br. Med. J., 1:279-280, 1978.
5. Harter, L.G., Skelly, J.P., Steers, A.W. *Digoxin, the regulatory viewpoint*, Circulation, 49:395-398, 1974.

- fi. Himmelhoch, J. M, Poust, R.I., Mallinger, A. G., Adjustment of lithium dose during lithium-chlorthiazide therapy, *Clin.Pharmacol, Ther.*, 22:225-227, 1977.
7. Houghton, G.W., Richens, A., Leighton, M., Effect of age, height, weight and sex on serum phenytoin concentration in epileptic patients, *Br.J.Clin. Pharmacol*, 2:251-256, 1975.
8. Kalabay, O., Baçoğlu, M., Dener, Ş., *Epilepsi, Hacettepe, Ankara*, 1977, pp. 77-82.
9. Koch-Weser, J., Quinidine-induced hypoprotrombinemic hemorrhage in patients on chronic warfarin therapy, *Ann. Int. Med.*, 68:511-517, 1968.
10. Melikian, A.P., Straughn, A.B., Slywka, G.W.A., Whyatt, P.L., Meyer, M.C., Bioavailability of 11 phenytoin products, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 5:133-146,1977.
11. Vessel, E.S., Page, J.G., Genetic control of the phenobarbital induced shortening of plasma antipyrine half-lives in man, *J.Clin.Invest.*, 48:2202-2208, 1969.
12. Weinberger, M., Ginchansky, E., Dose-dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children, *J.Pediatr.*, 91:820-824, 1977.
13. Oilman, A. C. Goodman, L.S., Oilman, A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, MacMillan Publishing Co. Inc., Newyork, 1980 (6th edition).
14. Goldstein, A., Aronow, L., Kaiman, S.M., *Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology*, John Wiley and Sons, Newyork. USA, 1975, pp. 210-216.
15. Marks, V., *Clinical Monitoring of Therapeutic Drugs*, *Annals of Clinical Biochemistry*, 16:370-379, 1979.
16. Pippenger, C.E., *Therapeutic Drug Monitoring: An Overview*, *Therapeutic Drug Monitoring*, 1:3-9, 1979.
17. Vesell, E.S., Passananti, G.T. utility of Clinical Determinations of Drug Concentrations in Biological Fluids, *Clinical Chemistry*, 17:851-865, 1971.