

T.C  
İSTANBUL UNİVERSİTESİ  
Çocuk Sağlığı Enstitüsü

12958

**KRONİK BÜBREK YETMEZLİKLİ VE BÜBREK FONKSİYONLARI NORMAL  
ÇOCUKLARDA AMİKASIN KULLANIMI ve TOKSİSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

( UZMANLIK TEZİ )

Dr. Gülseren ARSLAN

Yürütücü : Prof. Dr. Faik TANMAN

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul 1990

Asistanlığım süresince sıcak ilgi ve yardımlarını gördüğüm anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Olcay Neyzi'ye ve tek tek tüm değerli hocalarıma,

Tezimin seçilip planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde değerli yardım ve desteklerini gördüğüm tez hocam Sn. Prof. Dr. Faik Tanman'a,

Çalışmalarımıza değerli katkıları bulunan Sn. Prof. Dr. Aydan Şirin'e ve Sn. Prof. Dr. Sevinç Emre'ye,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm eşim Dr. Osman Şevki Arslan'a,

Çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Nefroloji Laboratuvarı ve Temel Bilimler Biofizik bölümündeki tüm kıymetli arkadaşlarıma,

Bu çalışma için gerekli olan amikasin kitlerini temin eden Eczacıbaşı ilaç firmasına ve Dr. Candan Eralp'a,

Verilerin istatistiksel analizinde ve tezimin yazılmasında değerli yardımları olan Sn. İnt.Dr. Uğur Akar'a,

4 yıllık asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Gülseren Arslan

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
MATERYAL VE METOD .....	38
BULGULAR .....	47
TARTIŞMA .....	67
ÖZET .....	78
KAYNAKLAR .....	80
GRAFİKLER .....	87

- GİRİŞ -

İlk sentetik aminoglikozid olan amikasin 1972 yılında Kawaguchi ve ark. tarafından bildirilmiş, 1977 yılında kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır (27, 30, 36).

Bütün aminoglikozidlerin değişik derecede olmak üzere nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik etkileri vardır. Nefrotoksik ve ototoksik etki bakımından terapötik indeksleri oldukça küçüktür ve bu etkileri sıklıkla ortaya çıkar.

İlaçların kullanımında karşımıza çıkan önemli sorunlardan biri de böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda doz ve doz intervallerinin ayarlanmasıdır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda serumda yarılanma süresi uzamakta ve sonraki normal aralıklı dozlar yetersizlik derecesine bağlı olarak serumdaki ilaç konsantrasyonunu arttırmaktadır. Dozun ayarlanması yaş, cinsiyet, kreatinin klirensi ve vücut ağırlığını dikkate alan belirli formüllere göre yapılır (27).

1976 yılında Mc Henry ve ark. kronik böbrek yetmezliği olan hastalarla normal böbrek fonksiyonları olan hastalara uygulanan 7.5 mgr/kg tek doz i.M amikasin injeksiyonundan sonra amikasinin serum zirve konsantrasyonu yönünden her iki grup arasında fark gösterememiştir, fakat serum kreatinin seviyesi ile amikasinin yarılanma zamanı arasında çok anlamlı bir ilişki saptamışlardır (34).

Yine aynı yıllarda Pijck ve ark. kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda amikasinin yarılanma zamanı ile kreatinin klirensi arasındaki ilişkiyi göstererek böyle hastalarda antibiotiklerin toksik etkilerinden korunmak için nomogramlar yapmayı önermişlerdir (39).

Aminoglikozid antibiotikler renal proximal tubuli döşeyen hücrelerde doza bağlı olarak hasara yol açarlar. Bu hasar normal bazal renal fonksiyona sahip, güvenli ilaç değişimlerini sürdürecektir şekilde ayarlanmış hastalarda bile ortaya çıkabilmektedir (5, 55).

Kan aminoglikozid ve serum kreatin değerlerinin yakından monitörizasyonu her zaman renal hasarı önleyemeyeceğinden proximal tübüler hasarı gösterecek daha duyarlı bir teste gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla, tubuler hasardan serum kreatin yükselmesinden önce etkilenen, molekül ağırlığı 11.700 dalton olan  $\beta_2M$ 'inin amikasin tedavisi gören Uriner sistem enfeksiyonlu 8 çocukta serum ve idrardaki değişimlerini inceledik.

Bu çalışmanın amaçlarından biri amikasinin nefrotoksisite ve ototoksisitesini erken dönemde ortaya çıkarmak, diğeri ise amikasin tedavisinin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için hangi parametrelere dayandırılması gerektiğini saptamaktır.

Günümüzde geniş bir kullanım alanı bulunan aminoglikozidlerden, en geniş spektruma sahip olan amikasinle, kaynaklardaki bilgilerin doğrultusunda çalışmayı planladık. Bu amaçla amikasinini, kliniğimize başvurmuş kronik böbrek yet-

mezligi olan 10 hasta ile böbrek fonksiyonları normal üriner sistem enfeksiyonlu 8 hastaya önerilen dozlarda uyguladık.



- GENEL BİLGİLER -

Aminoglikozid grubundan ilk bulunan antibiyotik streptomycindir. 1944 yılında Schatz, Bugie ve Waksman tarafından streptomyces griseus'dan elde edilmiştir. 1944 yılında Waksman ve Lechevalier tarafından streptomyces fradie'den elde edilen neomycin yüksek oto ve nefrotoksitesisi nedeniyle kısa bir süre sonra parenteral kullanımdan kaldırılmıştır. 1958 yılında Uvezawa ve arkadaşları streptomyces kanamyceticustan kanamisini elde etmişlerdir. 1963 yılında Weinstein ve arkadaşları micromonospora purpurea'dan izole edilen yeni ve geniş spektrumlu gentamisini bildirmişler ve gentamisin 1969 yılında genel kullanıma girmiştir. Preston ve Wick 1970 yılında streptomyces terebrails'den elde edilen tobramisini tanıtmışlar, bu ilaç da 1974 yılında genel kullanıma uygun hale gelmiştir. Gentamisinin semisentetik derivesi olan sisomisin ve sisomisinin semisentetik derivesi olan netilmisin kliniklerde deneme evresini geçirip kullanıma giren aminoglikozid grubu yeni antibiyotiklerdir (27, 30, 35).

Aminoglikozid grubu antibiyotikler merkezdeki hexose molekülüne glycoside bağıyla bağlanmış iki veya üç amino şeker içerirler. Santral hexose'un şimik karakterlerine göre aminoglikosidler iki önemli alt gruba ayrılırlar. Birinci alt grupta santral hexose bir nonamino hexose olan streptidinedir. Bu alt grupta streptomycin vardır. İkinci alt grubun

santral hexose'u bir diamino hexose olan 2. deoxystreptomine'dir. Bu alt grupta neomycin B, ribostamycin, paromomycin ve Lividomycin bulunmaktadır. Santral 2. deoxystreptamine bağlı iki aminoşeker içeren kanamisin ailesinde kanamycin A, B, C, tobramisin ve amikasin vardır. Yine santral 2-de oxystreptamine bağlı iki aminoşeker yapısı gösteren gentamisin ailesinde ise gentamisin C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub>, ve C<sub>2</sub>, sisomisin ve netilmisin bulunmaktadır. Aminoglikozid antibiotiklerde santral hexose'a bağlı amino şekerler o antibiotigin özelliklerini oluşturmaktadır. Aynı aile içindeki bireylerin farklılıkları ise aminoşeker üzerindeki yan zincirlerden kaynaklanmaktadır (27, 50).

Kimyasal yapılarından başka antibakteriyel etki mekanizmaları, spektrumları ve toksik etkileri de birbirine benzer. Aralarında, etki gücü ve toksik etkilerinin derecesi bakımından kantitatif farklar vardır. Mutad dozları ile vücut sıvılarında elde edilen konsantrasyonlarda genellikle bakterisid etki gösterirler.

Aminoglikozid grubu antibiotiklerin mikroorganizmalar üzerindeki hızlı ve letal etkilerinin mekanizmaları ayrıntılı olarak açıklanmış değildir. Aminoglikozidlerin asıl etkisinin duyarlı mikroorganizmanın ribozomlarında proteinlerin sentezini bloke etme biçiminde olduğu kabul edilmektedir. Bu etki değişik biçimlerde oluşabilmektedir. Aminoglikozidler gr (-) mikroorganizmanın dış membranında porus proteinlerinin oluşturdukları kanallardan hızla geçmekte dış ve iç membran arasındaki periplazmik aralığı doldurmaktadır. İç membranın ge-



çilmesi ise bir elektron transferi olayıdır ve bir membran potansiyeline gereksinim göstermektedir. Bu geçiş <<Enerjiye Bağımlı Faz I>> olarak adlandırılır. İç membranın geçiliş hız ve derecesi ortamdaki Ca ve Mg gibi iki değerlikli katyonlardan, hiperosmolariteden, PH düşüklüğünden ve anaerobik koşullardan etkilenmektedir. Anaerobik koşullar ve pH düşüklüğü mikroorganizmanın membran potansiyelini uygun biçimde sürdürmesine engel olarak aminoglikozidin bakteri ribozomuna girişi yavaşlamakta ve sonunda durmaktadır. Bakterinin iç membranından geçen aminoglikozid, bakteri gözesinde özgün proteinlerin sentez edildiği ribozomal subünitlere bağlanmakta ve proteinlerin sentezini birkaç yoldan bozmaktadır. İlk aminoglikozid moleküllerinin bakteri gözesi iç membranından süzülüp ribozomal subünitlere bağlanmasının ardından iç membrandan aminoglikozidlerin geçişi kolaylaşmakta ve giderek hızlanmaktadır. Bu evreye <<Enerjiye Bağımlı Faz II>> adı verilmektedir. Faz II sırasında iç membranın işlevi giderek bozulmakta bakteri gözesi önce küçük iyonları ardından daha büyük molekülleri, sonunda protein moleküllerini göze dışına kaybetmekte ve ölmektedir (35).

Bakteri gözesinde aminoglikozid bireylerinin bağlandığı ribozomal subünitler üzerinde birçok protein bağlama noktası vardır. Aminoglikozidlerin çoğu duyarlı bakterilerde 30S ribozomal subünite dönüşsüz olarak bağlanmakta, haberci RNA'nın (m-RNA) ribozomlara taşıdığı protein sentezine ilişkin genetik kodların yanlış okunmasına yol açmaktadır. M-RNA'nın yanlış okunması yanlış üretilmiş fonksiyonsuz proteinlerin ya-

pılmasına neden olmakta sonunda bakteri gözesi ölmektedir (3).

Ribozomal subünitlere bağlanan aminoglikozidlerin bir etkisi de normal protein sentezini başlangıç evresinde durdurmak ve anormal başlangıç komplekslerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu anormal kompleksler sitoplazma içinde birikmektedirler.

Aminoglikozidlerin bir diğer etkisi m-RNA'nın protein sentezine ilişkin kodlarının ribozomal subünitlerde yanlış okunmasına ve büyüyen polipeptid zincirlerine yanlış aminoasitlerin inkorpore olmasına yol açmasıdır.

Aminoglikozidler genellikle yalnız veya kombinasyonlar halinde gr (-) aerop mikroorganizmalara karşı kullanılmaktadır. Bunlar:

- 1- Enterobacteriaceae türleri: E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobakter, Shigella, Salmonella ve Serratia.
- 2- Pseudomonas aeroginoza
- 3- Brusella, Yersinia tularensis, Y. Pestis ve H. influenza'dır.

Gr (+) mikroorganizmalara karşı yalnız kullanıldıkları zaman etkileri sınırlıdır. Anaerop bakterilere özellikle bacteriodes fragilis, clostridumlar ve anaerop koklara karşı etkisizdirler. Mycobacterium tuberculosis aminoglikozidlere oldukça duyarlıdır. St. aureus ve st. epidermidis gibi gr (+) koklar aminoglikozidlere duyarlıdır, fakat aynı gruptan olan A grubu  $\beta$  hemolitik streptokoklar, str. pneumonia, str. viridans ve enterokoklar genellikle rezistans gösterirler (27,

30, 35).

Penisilinlerle sinerjistik etkileşme gösterdiklerinden onlarla kombine olarak strep. viridans veya enterokoklara bağlı infektif endokarditlerin profilaksi ve tedavisi için kullanılabilirler.

Aynı bakterilere karşı vankomisin ile de sinerjistik etkileşme gösterirler. Bu etkileşimlerinin ana nedeni penisilinlerin ve vankomisinin bakterilerin hücre duvarının oluşumunu bozmaları ve böylece hücre çeperinin aminoglikozidlere permeabilitesini arttırmaktadır. Gerçek bir aminosiklitol türevi olan spektinomisin diğer aminoglikozidlerden farklı olarak N. gonorrhoea'ya karşı etkilidir ve penisiline rezistan suşlara bağlı gonoreenin tedavisinde kullanılır. Paromomisin de diğer aminoglikozidlerden farklı olarak Entamoeba histolilytica'ya ve barsak parazitlerinden tenyalara karşı etkilidir (3, 35).

Aminoglikozid antibiotiklerin çeşitli türlerinin duyarlı bakteriler üzerindeki etkinlikleri kantitatif olarak farklılık gösterir. Bu nedenle invitro minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerine göre 2 gruba ayrılırlar (3, 13).

1- MIC'leri 0.1-1 mikrogram/mililitre arasında olanlar. Bunlar gentamisin, tobramisin, sisomisin ve netilmisin'dir.

2- MIC'leri 1-16 mikrogram/mililitre arasında olanlar. Bunlar da streptomisin, kanamisin, amikasin ve neomisinidir. Bu konsantrasyon sınırları içinde bazılarının belirli bakterilere karşı etkinlikleri diğerlerininkinden fazla olabilir.

Mikroorganizmaların aminoglikozid grubu antibiotiklere karşı duyarlılıkları saptanırken MIC değerlerinin, ekilen bakteri miktarı ve kültür ortamının kimyasal niteliklerine göre değişebileceği de bilinmelidir.

Aminoglikozidlerin minimal letal konsantrasyonları (MLC) minimal inhibitör konsantrasyonlarının 4 katıdır. Kültür ortamına ekilen bakteri miktarındaki artış MIC değerlerini 2-10 katına çıkarabilmektedir. Kültür yapılan ortamın kimyasal nitelikleri bazı bakteriler için gerekli MIC'larda değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin Pseudo. Aeruginosa kültürlerinde ortamdaki Ca ve Mg ionlarının miktarları aminoglikozid grubu antibiotiklerin MIC değerlerini etkilemektedir. Bu nedenle bir amino glikozid antibiotigin aynı mikroorganizma için gerekli MIC'i Mg yoğunluğunun fazla olduğu ortamda, Mg yoğunluğunun az olduğu ortamlara göre daha yüksek olmaktadır. Kültür ortamının pH'sındaki değişimler aynı mikroorganizma için gerekli aminoglikozid MIC'lerini etkilemektedir. PH'ın nötr'den asite inmesi nötr ortamda saptanan MIC değerini 2-36 katına kadar arttırmaktadır. PH'ın alkaliye çıkması streptomycin, kanamycin, gentamisin sisomisin ve netilmisin için gerekli MIC değerlerini düşürmekte, amikasin ve tobramisin MIC değerlerini yükseltmektedir. Ortamdaki oksijen parsiyel basınç değişikliklerinin de aminoglikozid MIC değerleri üzerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Anaerobik ve hiperkapnik aerobik koşullar kanamycin, gentamisin, tobramisin ve amikasin MIC değerlerini 4-20 kez arttırmaktadır (3, 4, 20).

Aminoglikozid grubu antibiotiklerin yaygın biçimde kullanılmaları, dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Direnç oluşturma mekanizmaları değişiktir. Bunlar aminoglikozidlerin bakteri hücresi zarlarından süzülmesindeki ve bakteri ribozomlarına bağlanmalarındaki yetersizlik ile mikroorganizma enzimlerinin inaktivasyonuna dayanıksızlık olarak sıralanabilir. En sık rastlanan direnç tipi özel bir rezistan plazmidinin bakteri hücresi içine girmesi sonucu belirli aminoglikozid türlerini inaktive eden enzim çeşitlerinin salgılanmasıdır. Salgılanan enzimler aminoglikozidleri hidroksil veya amino grupları üzerinden ya adenillemek veya asetillemek yada fosforile etmek suretiyle inaktive ederler.

Bugün gr (-) mikroorganizmalarla üretilen ve periplazmik aralığa verilen 13 enzimden beşi aminoglikozid antibiotiklerin amino gruplarının asetilasyonuna, dördü hidroksil gruplarının adenilasyonuna dördü de hidroksil gruplarının fosforilasyonuna neden olmaktadır (35).

Rezistans oluşması mekanizmalarından ikincisi kromozomal mutasyon sonucu bakterilerin 30S ribozomal alt birimlerinde aminoglikozid moleküllerini bağlayan noktanın ilaca karşı afinitesinin kaybolmasıdır. Bu mekanizma sadece streptomisine karşı rezistans oluşmasında rol oynar ve streptomisine karşı idrar yolu infeksiyonlarının veya tüberküloz tedavisi sırasında çabuk oluşan tek aşamalı rezistans olayından sorumludur.

Rezistans, bakteri hücre çeperinde aminoglikozid ilacın hücre içine taşınmasını sağlayan özel aktif transport meka-

nizmasının bozulmasına da bağılı olabilir. Bu takdirde ilaç mlokülleri sitoplazma içindeki ribozomlara yeterli miktarlarda ulaşamayacakları için antibakteriyel etki azalır veya kaybolur. Zorunlu anaerobik bakterilerde aminoglikozid transportu olamadığı için doğal rezistans gösterirler (27).

Aminoglikozid grubundaki antibiotiklerin genel farmakolojik özellikleri birbirine benzemektedir. Ağız yolundan verildiklerinde ince barsak ortamının pH'sında poler polikasyonlar oluşturdukları için emilimleri yavaş ve düzensiz olmaktadır. Bundan dolayı sistemik etki elde etmek için ağız yolundan kullanılmazlar. Oral veya rektal olarak uygulanan aminoglikozidler sindirim sisteminde metabolize olmamakta aktif bileşik halinde dışkı ile atılmaktadırlar. Barsak florası üzerindeki lokal etkileri için ağızdan yinelenerek verildiklerinde ancak hastada böbrek yetersizliği varsa zamanla plazmada toksik düzeye erişecek kadar birikebilirler. Ameliyatta periton veya plevra lavajı için kullanılmaları sırasında serozal membranlardan kolay absorbe edildikleri saptanmıştır. Yanık, yaralanmış veya ülserli cilt bölgelerine veya eklem boşluğuna lokal uygulandıklarında da sistemik toksik belirti yapacak kadar fazla oranda absorbe edilebilirler.

Parenteral yoldan verilen aminoglikozidlerinin %85-95 kadarı intravasküler yatağa geçmektedir. Streptomisin ve gentamisinin %25-34 kadarı serum proteinlerine bağlanmakta diğer aminoglikozidler ya hiç bağlanmamakta ya da pek az bağlanmaktadır. Bu antibiotik grubunun bireyleri polar bile-

şikler oldukları için merkezi sinir sistemi ve göz kamaralarına geçememekte, hücreler içine girememektedir. Vücut sıvılarına dağılımları ve sekresyonlara geçiş düzeyi de iyi değildir. En yüksek yoğunluğu böbrek korteksinde, iç kulagın endolenf ve perilenfinde oluşturmaktadırlar. Yağ dokusuna girmezler, bu nedenle dozları şişman kimselerde vücudun yağsız ağırlığına göre hesaplanmalıdır. Fetal dolaşıma ise nispeten düşük bir oranda geçerler (21).

Eliminasyonları esas olarak böbreklerden itrah suretiyle ve glomerüler filtrasyon şeklinde olur. Renal klirensleri aynı andaki kreatinin klirenslerinin 2/3'ü kadardır. İdrardaki konsantrasyonları plazmadakinin 100 katına kadar çıkabilir (1, 35).

Aminoglikozidler dokulara, özellikle böbrek korteksine bağlanırlar. İlk 3-5 dozda idrarla atılan aminoglikozid toplamının kana geçen miktardan %10-29 eksik oluşunun nedeni budur. Doku konsantrasyonu oluştuktan, ekstra ve intravasküler kompartımanlar arasında denge kurulduktan sonra verilen dozun %100'ü idrarla çıkmaya başlar. Dokuya bağlanan aminoglikozidlerin yarılanma süreleri 27-693 saat arasında değişmektedir. Bu nedenle verilen bir doz aminoglikozidin %80-90 kadarı 24 saat içinde idrara geçerken tümünün vücuttan uzaklaşması 10-20 günde gerçekleşmektedir.

Böbrek fonksiyonları normal olan kimselerde çeşitli aminoglikozid antibiyotiklerin serumda yarılanma süreleri 2-4 saat arasında değişmektedir. Başlangıç veya yükleme dozundan sonra serumda elde edilen doruk noktaları böbrek fonksiyon-

ları normal veya yetersiz olan hastalarda aynıdır (1).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde yarılanma süreleri uzamakta, sonraki normal aralıklı dozlar yetersizlik derecesine bağlı olarak serumdaki ilaç konsantrasyonunu arttırmaktadır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda aminoglikozidlerin düzenli ve güvenli biçimde kullanılmalarını sağlamak için yaş, cins, vücut ağırlığı, vücut yüzeyi, hematokrit değerleri ve böbrek fonksiyonlarının derecesi gibi etkenleri göz önünde tutarak dozaj nomogramları hazırlanmıştır. Böbrek yetersizliği dışındaki bazı hastalıklar da aminoglikozidlerin farmakokinetiklerinde değişikliklere neden olmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal olan ateşli hastalarda aminoglikozidlerin serum düzeyleri ateşsiz normal insanlara oranla %40 düşük bulunmuştur. Ateş varlığında kalp vuruş sayısı, dakika hacim, böbrek kan akımı ve glomerul filtrasyon hızında görülen artışın sonuçta aminoglikozidlerin böbreklerden atılışlarını da hızlandırdığı düşünülmektedir. Yaşlı hastalarda da böbrek fonksiyonlarının doğal olarak azalması nedeniyle aminoglikozidlerin yarılanma ömürleri uzar (1, 15, 33).

Normalde 6 aydan büyük çocuklarda aminoglikozidlerin serumda yarılanma süreleri erişkinlerdeki gibidir. Böbrek fonksiyonlarının rölatif bir yetersizlik gösterdiği yenidoğan, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde aminoglikozidlerin böbreklerle atılışı gecikmekte, buna bağlı olarak serumda yarılanma süreleri uzamaktadır. Özellikle ilk 3 günde prematüre bebeklerin gr (-) mikroorganizmalara bağlı



sepsislerinde aminoglikozid grubu antibiotik kullanılırken dikkat etmek gerekir (21, 26, 29).

Aminoglikozidler karaciğerde metabolize olmadıkları saf-  
raya da önemli ölçülerde geçmedikleri için karaciğer hasta-  
lıklarında bu antibiotiklerin serum düzeylerinde belirgin  
değişiklikler saptanmamaktadır. Buna karşılık asit oluşması  
antibiotigin dağılım volümünü arttırmakta, serumdaki asit  
sıvısına sürekli geçiş kandaki aminoglikozid düzeyini tedavi  
için amaçlanan konsantrasyonun altına düşürmektedir.

Bu nedenle asitli hastalarda dozun artırılması gerekli-  
dir. Aminoglikozidlerin serum düzeyleri azalırken asit sıvı-  
sından kana tersine geçiş başlamakta, bu ise antibiotiklerin  
yarılanma sürelerini uzatmaktadır.

Hemodializ önemli miktarda aminoglikozidi vücuttan uzak-  
laştıran bir yöntemdir. Etkisi kullanılan dializ zarının cin-  
sine, hemodializ süresine ve aminoglikozidin hemodializ baş-  
langıcındaki düzeyine göre değişmektedir. Genellikle 8-12  
saatlik hemodializ dializ başlangıcında verilen dozun %50'-  
sini vücuttan uzaklaştırmaktadır. Hemodializ başlangıcında  
serumdaki aminoglikozid düzeyi normal sınırlarda ise dializ  
bitiminde başlangıçta verilen dozun 1/2'si kadar ilacın ek-  
lenmesi gerekir.

Periton dializi de aminoglikozidleri vücuttan uzaklaş-  
tırmaktadır. Etkinliği peritondaki enflamasyonun derecesi,  
dializ süresi ve dializ sıvısının değiştirilme hızına bağlı  
olarak değişmektedir. Hızlı değiştirimli 24 saatlik periton  
dializi başlangıçtaki serum aminoglikozid düzeyini %20-30

azaltmaktadır. Başlangıçta serum aminoglikozid düzeyleri normal olan hastalarda 24 saatlik periton dializi ile uzaklaştırılan miktarın kullanılan dializat miktarından hesaplanarak yerine konması gerekir. Peritonitli hastaların periton sıvılarında seruma eşit düzeyler sağlamak için periton sıvısına aminoglikozid eklemenin en uygun yol olduğu bildirilmiştir (29, 32).

### **TOKSISİTE:**

Bütün aminoglikozidlerin değişik derecede olmak üzere 3 önemli ortak toksik tesirleri vardır.

- 1- Nefrotoksisite
- 2- Ototoksisite
- 3- Nörotoksisite

Nefrotoksik ve ototoksik etki bakımından terapötik indeksleri oldukça küçüktür ve bu etkileri sıkça görülür. Diğer yan etkileri ise önemsizdir (2, 19, 27, 30, 35, 44, 49).

### **1- Böbrek Tubulus (Proximal) Hücrelerinde Zedelenme ile**

#### **Kendini Gösteren Nefrotoksik Tesir:**

Aminoglikozid grubundaki antibiotiklerin nefrotoksik etkileri birbirinden farklıdır. Genel olarak bu gruptaki ilaçların uzun süreli kullanımları sırasında hastaların %8-26 kadarında değişik ağırlıkta böbrek bozuklukları oluşabilmektedir. Hayvan deneylerinde aminoglikozidlerin böbrek korteksinde proximal tubulus hücreleri içinde biriktikleri saptanmıştır. Yapılan araştırmalar bu gruptaki antibiotiklerin tubulus hücrelerinde fosfolipaz, sfingomiyelinaz ve adenosin trifosfatazları inhibe ettiklerini, böylece mitokondrium ve

ribozom fonksiyonlarını bozduklarını göstermiştir. Neomycin nefrotoksisitesinin yüksekliği nedeniyle kısa bir süre sonra parenteral kullanımdan kaldırılmıştır. Bugün kullanılmakta olanlar arasında nefrotoksisite oranı en yüksek olanlar gentamisin ve sisomisin'dir. Bunları kanamycin, tobramycin ve amikasin izlemektedir. Böbrek korteksinde konsantrasyon oluşturmayan streptomycin, yüksek dozlarda bile en az nefrotoksisite gösteren aminoglikoziddir. Yaşa veya başka bir hastalığa bağlı böbrek işlev bozuklukları, hipotansiyon, ağır enfeksiyonlar, nefrotoksik etkisi olan başka bir ilacın birlikte kullanımı nefrotoksisite riskini arttıran faktörlerdir. Aminoglikozid kullanımına bağlı nefrotoksisite oranları örneğin gentamisin için %2-10 amikasin için %8.7 olarak bildirilmiştir (2, 13, 49).

Aminoglikozidlerden birinin uygulanmakta olduğu hastalarda oligürik döneme girmiş olsun veya olmasın bir böbrek yetersizliği varsa ilacın nefrotoksik etkisi daha da belirginleşmekte, böbrek yetersizliği daha da artmaktadır. Aminoglikozidlerin böbrekler üzerindeki olumsuz etkileri kullanılan dozun yüksekliğinden veya tedavinin uzun sürmesinden kaynaklanabilir. Böbrek bozukluğu, dozla ilişkisizmiş gibi görülen akut vazomotor nefropati biçiminde de gelişebilmektedir (1, 33). Böbrek bozukluğu gelişen hastaların idrarlarında proteinüri, silendirüri, lökositüri görülmekte; serumda üre ve kreatinin düzeyleri yükselmektedir. Seyrek olarak hipopotasemi, hipokalsemi, hipofosfatemi oluşabilmektedir. Başlangıçta idrar normal veya normalden fazladır. Bu bozuk-

lukların nedeni aminoglikozidlerin nefronun distal bölümüne yaptıkları toksik etkidir. Bazı araştırmacılar toksik etkinin kollektör tüplerde epitel hücrelerini antidiüretik hormona karşı duyarsızlaştırdığını ileri sürmektedirler. İdrarda  $\beta$ -glukuronidaz, N-Asetil  $\beta$ .D glukozaminidaz, alanin aminopeptidaz ve alkalen fosfataz gibi lizozomal enzimlerin saptanması proximal tubulus hücrelerinde aminoglikozid birikiminin ve nefrotoksik etki oluşumunun erken belirtisi olarak yorumlanmaktadır (51, 55). Tedavinin sürdürülmesi glomerul filtratının giderek azalmasına ve oligüriye yol açmaktadır. Böbrek biopsilerinin histolojik incelenmesinde tubulus hücrelerinde nekroz, interstisyumda hasar saptanmaktadır. Aminoglikozidlere bağlı nefropati oluşturulmuş hayvanların böbreklerinin ışık mikroskopu ile yapılan incelemelerinde, tubulus hücrelerinin bulanık şişme gösterdikleri, elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerde ise bulanık şişme gösteren hücrelerde lizozomal myleoid cisimciklerin oluştuğu saptanmaktadır. Tubulus epitel hücrelerinde görülen değişiklikler ve böbrek fonksiyonlarındaki bozukluklar ilacın kullanım süresinin uzaması ile artış göstermektedir. Hayvanlarda yapılan deneyler sürekli aminoglikozid infüzyonunun intermittan uygulamaya oranla daha nefrotoksik olduğunu göstermektedir. Histolojik ve fonksiyonel böbrek bozuklukları ilacın kesilişinden sonra giderek düzelmekte ve genellikle 1-5 ay içinde ilaç kullanılmadan önceki duruma geri dönmektedir (12, 13).

Diüretiklerle birlikte kullanım aminoglikozidlerin nefrotoksik etkilerini daha da belirginleştirmektedir. Özel-

likle sodyum eksikliği olan hastalarda bu antibiotikler kortikal tubuluslarda normalden yüksek yoğunluklar oluşturdularını için, nefrotoksik etkileri daha da fazlalaşmaktadır. Cephalotin ile birlikte kullanılmaları aminoglikozidlerin nefrotoksik etkilerini belirgin şekilde arttırmaktadır.

## **2- OTOTOKSİK ETKİ:**

İlacı göre değişen bir derecede olmak üzere iç kulakta gerek işitme gerekse denge organlarının reseptör hücrelerini zedelerler. Aminoglikozid bireylerinin corti organı ve crista ampullarisini etkileme eğilimleri farklı ise de yüksek dozlarda ve uzun süre kullanıldıkları zaman bu fark ortadan kalkmakta ve her iki organda klinik belirtilere yol açan histolojik değişimler oluşmaktadır. Streptomycin, sisomisin ve gentamisin daha çok denge bozukluğu yapmalarına karşılık neomycin, kanamycin ve amikasin işitmeyi bozmaktadır. Tobramisin, denge ve işitme işlevlerini eşit ölçüde ama az etkilemektedir. Netilmisin hayvanlarda işitme sistemini minimal ölçülerde etkilediği bildirilmiştir. Bazı klinikler netilmisin %1 oranında ototoksosite gösterdiğini bildirmişlerdir (3, 4, 15).

Aminoglikozid kullanımına bağlı ototoksosite sıklığı konusunda verilen bilgiler çelişkilidir. Bu durum kullanılan doz, kullanım süresi, hastanın özellikleri, toksisite kriterleri ve bunları saptamada kullanılan tekniklerin farklı oluşundan kaynaklanmaktadır. Bir çalışmada kanamycinin %25 koklear, %2.2 vestibüler; neomycinin %9 koklear, %1 vestibüler; gentamsinin %0.3 koklear, %3 vestibüler; tobramisin

%0.5 koklear, %0.5 vestibüler; amikasinin %5.1 koklear, %0.65 vestibüler toksisite gösterdiği açıklanmıştır. Diğer çalışmalarda da benzer veya farklı sonuçlar bildirilmiştir (2, 49).

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar aminoglikozidlerin iç kulakta endolenf ve perilenfde biriktiğini göstermektedir. Yüksek serum düzeylerinde endolenf ve perilenfe hızla geçen aminoglikozidler düşük serum düzeylerinde iç kulak sıvılarını hızla terketmemektedirler. Ancak serum düzeylerinin düşmesi iç kulak sıvılarından seruma geçişi biraz kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle sürekli perfüzyon gibi serum düzeyini sabit tutan uygulama biçimleri ototoksisite riskini arttırmaktadır (27, 30, 35).

Kokleadaki bozukluğun laboratuvar yöntemleriyle saptanabilen en erken belirtisi yüksek frekans tonlarına karşı duyarlılığın yitirilmesidir. Hastanın ilk yakınması ise injeksiyonu izleyen sürelerde şiddetlenen kulak çınlamasıdır. Tedavinin sürdürülmesi halinde sağırılık birkaç gün içinde yerleşebilmektedir. Tedavi hemen kesilirse kulak çınlaması birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişen süreler içinde azalarak kaybolmaktadır. Klinik tablo hafif nistagmus, baş dönmesi, bulantı ve kusmadan akut meniere sendromuna kadar değişebilen belirtilerle ortaya çıkabilmektedir. Aminoglikozidler kulakta denge sistemine oranla işitme sistemini daha çok etkilemektedirler. Deneysel çalışmalar bu gruptaki antibiyotiklerin iç kulak perilenfde biriktiklerini ve kulak sıvılarındaki yarılanma sürelerinin serumdakinin 5-6 katına

çıkıldığını göstermiştir. Özellikle ototoksisite riskinin yüksek olduğu koşullarda yapılan ve 2 haftayı geçen uzun süreli tedaviler sonuçta işitme hücrelerinin tümden yitirilmesine bağlı kalıcı sağırlıkla sonuçlanabilmektedir. Parenteral Ca uygulamalarının erken histolojik bozuklukların ve işitme fonksiyonunun düzelmesinde yardımcı olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle aminoglikozid tedavisinin özellikle ototoksisite riskinin yüksek olduğu koşullarda odyometrik kontrol altında sürdürülmesi kalıcı sağırlıkların önlenmesinde en etkili yoldur. Bazı olgularda ise tedavi kesildikten haftalar sonra sağırlık ortaya çıkabilmektedir (2, 27).

İşitme bozukluğunun sürekli olabilmesine karşılık denge bozukluğu genellikle hızlı düzelve göstermektedir. Toksik dozlardaki aminoglikozidlerin krista ampullarisdeki duyu hücrelerinde dejenerasyon yaptığı bilinmektedir. Vestibüler bozukluğun ilk belirtisi 1-2 günden uzun süren başağrısı olabilmekte, bunu hızla bulantı, kusma ve denge bozukluğu izleyebilmekte ve bu yakınmalar 1-2 hafta sürebilmektedir. Ardından ortostatik hipotansiyon, durma ve dönme güçlüğü, gözü kapalı iken oturup kalkamama gibi belirti ve bulgular ortaya çıkabilmekte, Romberg belirtisinin pozitifliği ve spontan nistagmus da tabloya eklenebilmektedir. Histolojisi iyi bilinmese de denge bozukluğunun klinik belirtileri ilacın kesimi veya bitimini izleyen günler içinde hızla kaybolmaktadır. Saptanabilen gerçek ve kalıcı bozukluklar ise minimal düzeydedir. 4 haftadan uzun süre ile günde 2 kez 500 mgr streptomycin uygulanan hastaların %20'sinde klinik belirtiler

veren vestibüler sistem bozuklukları saptanmıştır. Günde 2 kez 1 gr streptomycin ile tedavi gören hastalarda belirgin denge zozuklugu ve nistagmus görülebilmektedir (27, 28, 35).

### **3- NÖROTOKSİK ETKİ:**

Aminoglikozidler yüksek dozda kürar gibi etki yaparak nöromüskuler plakta iletiyi bloke etmektedirler. Çizgili kaslarda güç azalması ve solunum depresyonu biçiminde giderek gelişen bu olumsuz etki özellikle miyastenia gravisli hastalarda hipokalsemi hallerinde veya nöromüskuler blokaj yapan ilaçları kullanmakta olan kimselerde daha belirginleşmektedir. Nöromüskuler blokaj yapan aminoglikozidler arasında neomycin birinci, streptomycin ikinci, kanamisin üçüncü, gentamisin ise dördüncü sırayı almaktadır. Parenteral aminoglikozid kullanılmakta iken anestezi yapılan veya nöromüskuler blok yapıcı başka ilaçlar verilen hastalarda intraplevral veya intraperitoneal olarak fazla miktarda aminoglikozid uygulanınca bu olumsuz etki çok belirginleşmektedir. Antikolinesterazlar ve Ca bu paralitik etkiyi ortadan kaldırmaktadır (35, 50).

Aminoglikozidler ağız çevresinde ve extremitelerde parastezi yapabilirler. Bu özellikle streptomisin uygulandığında görülür. Intratekal injeksiyonları ventrikülit yapabilir; bu nedenle menenjit tedavisinde bu şekilde uygulamalarından mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir.

Aminoglikozid kullanımına bağlı olarak kaşıntı, deri döküntüleri, eozinofili, ateş veya kan diskrazileri gibi toksik veya allerjik reaksiyonlara %1-3 oranında rastlanmak-



tadır. En yüksek oran neomycinde görülmektedir (%6-8). İn-  
jeksiyon yerinde ağrı ve eritem gibi yakınmalara daha sık  
rastlanmaktadır. Anjionörotik ödem, eksfoliatif dermatit ve  
anafilaktik şok gibi ağır tablolarla çok seyrek olarak karşı-  
laşılmaktadır.

Kalın barsak sterilizasyonu veya barsak florasının inhi-  
bisyonu amacıyla oral verilen neomycin dirençli stafilokok-  
ların üremesine ve ağır stafilokok enteritlerinin gelişmesine  
neden olabilmektedir. Neomycin ve kanamisin uzun süre ağız-  
dan kullanılmaları malabsorbsiyon tabloları oluşturabilmekte-  
dir.

Aminoglikozid grubu antibiotiklerin bazı hastalarda  
klinik belirtilerle birlikte olmayan geçici enzim yükseklik-  
lerine neden olabildikleri bildirilmiştir (3, 27, 35, 44,  
50).

### **AMINOGLIKOZİDLERİN BİREYSEL ÖZELLİKLERİ**

1- **STREPTOMYCİN:** Tedavi alanına ilk giren aminoglikozid-  
dir. Streptomyces griseus'dan izole edilmiştir. Streptomycin  
sülfate halinde kullanılmaktadır. Streptomycin sindirim sis-  
teminden çok az emilmektedir, bu nedenle sistemik tedavide  
ağız yolundan kullanılmaz. Ancak ağız yolundan verilen yüksek  
dozlardaki streptomycin barsak florasını, özellikle koliform  
basilleri ve laktoz oluşturmayan bakterileri önemli ölçüde  
inhibe etmektedir. Ağızdan uzun süreli ve az dozlarda strep-  
tomycin kullanımı streptococcus, clostridium, bacteriodes ve  
candida grubu dirençli mikroorganizmaların fazla üreyerek  
normal floranın yerini almalarına ve yeni hastalık tabloları

geliştirmelerine neden olabilmektedir. Genel kullanım yolu kas içidir. İnjesiyon derin olarak yapılmalıdır, aksi halde injesiyon yerinde ağrı, şişlik ve kızarıklık yapabilmektedir. Başlangıçta damar içi, intratekal ve intraperitoneal olarak da kullanılmıştır (27).

Böbrek işlevleri normal olan erişkinlerde streptomycinin serumda yarılanma süresi 2-4 saattir. Tüberküloz dışında kalan infeksiyonlarda günde 15-25 mgr/kg 2 doz halinde uygulanır. İlk 7-10 günlük uygulamadan sonra günlük doz 1 gr'a düşürülür. Çocuklarda ve bebeklerde günlük doz 20-40 mgr/kg'dir.

Ototoksik etkisi özellikle denge üzerinde belirgindir. Nefrotoksik etkisi diğer aminoglikozidlere oranla zayıftır (35).

**2- GENTAMİSİN:** Micromonospora purpurea'dan elde edilir. Yapıca birbirine çok benzeyen üç gentamisin türünün (C<sub>1</sub> - C<sub>1a</sub> - C<sub>2</sub>) karışımından ibarettir. Aminoglikozid ilaçlar içinde amikasinin sonra spektrumu en geniş ve antibakteriyel etki gücü en yüksek olanıdır. Bakterisid etki yapar. Özellikle enterobacteriaceae grubu bakteriler ve pseudomonas aeruginosa gibi gr (-) basillerle, penisiline ve metisiline dayanıklı Staf. aureus suşları üzerine etkilidir. Plazma proteinlerine hemen hemen hiç bağlanmaz.

Gentamisin 2-5 mgr/kg dozunda 8 veya 12 saat aralıklarla IM veya IV injesiyon şeklinde kullanılır (2, 40, 49).

Toksisitesinin fazlalığı ve terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda dozunun

ayarlanması ve serum seviyesinin izlenmesi gerekir. İç kulakta denge organı üzerinde işitme organına göre daha fazla toksik etki yapar. Nadir olarak allerjik belirtilere neden olabilir (10).

**3- KANAMİSİN:** Streptomyces kanamyceticus'dan elde edilmiştir. Staph. aureus, E.coli, Klebsiella, Proteus türleri, Enterobacter, Shigella ve Serratia türü bakterilere karşı etkilidir. M. tuberculosis'e karşı da minör bir ilaç olarak kullanılabilir. Pseudomonas'a karşı etkisizdir. Duyarlı bakterilerle olan sistemik infeksiyonlara karşı günde 15 mgr/kg/İM dozunda verilir. Bu doz 12 saat ara ile ikiye bölünmek suretiyle uygulanır. Tüberküloz tedavisinde haftada 3-4 kez 1 gr/İM dozunda verilir (6, 41).

Denge organından çok işitme organını bozar ve sağırılık yapabilir. Vertigo seyrek, kulak çınlaması sık oluşur. Nefrotoksik etkisi streptomisininkine göre daha kuvvetlidir. Allerjik belirtilere ve nadiren anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir (25).

**4- TOBRAMİSİN:** Antibakteriyel etkisinin özellikleri ve diğer bakımlardan gentamisine çok benzer. Pseudomonas aeruginosaya karşı gentamisinden daha fazla etkinlik gösterir ve esas olarak bu bakteriye bağlı infeksiyonlarda kullanılır. Koliform basiller ve proteuslar üzerine daha az etkilidir. Nefrotoksik etkisi gentamisinininkine göre daha düşüktür, ototoksik etkileri arasında fark yoktur (4, 28).

**5- NETİLMİSİN:** Sisomisin'den türetilen yarı sentetik bir aminoglikozid antibiyotiktir. Amikasin gibi bakterilerin sal-

gıladığı inaktive edici enzimlerin çoğuna karşı dayanıklıdır, sadece asetilazlar tarafından inaktive edilir. Bu nedenle gentamisine ve tobramisine rezistan enterobacteriaceae grubu bakterilere karşı etkilidir. Farmakokinetik özellikleri yönünden gentamisin ve tobramisine benzer. Dozajı gentamisin gibidir. Gentamisin ve tobramisine göre ototoksisitesi daha düşüktür, nefrotoksisitesi yönünden ise fark bulunamamıştır (13, 27, 30).

**6- NEOMYCIN:** Geniş spektrumlu bir aminoglikoziddir. Gr (-) bakterilere, Gr (+) mikroorganizmalara ve m. tüberculosise etkilidir. Pseudomonas aeruginosa ise neomycine rezistandır.

Neomycin topikal, oral ve parenteral olarak kullanılabilir. Diğer aminoglikozidler gibi gastrointestinal traküstten zayıf absorbe edilirler ve böbrekler yoluyla atılırlar. Neomisin topikal olarak kullanıldığı zaman %6-8 oranında deri döküntüleri oluşur. İntestinal malabsorbsiyon ve superinfeksiyon oral alınımdan sonra ortaya çıkan yan etkilerdendir (35).

**7- SİSOMİSİN:** Gentamisinin C<sub>1</sub> komponentinin dehidrotürleri olan yeni bir aminoglikozid antibiyotiktir. Pseudomonas aeruginosa ve indol (+) proteuslara karşı netilmisinden daha fazla etkinlik gösterir. Nefrotoksik etkisi ise daha fazladır (35).

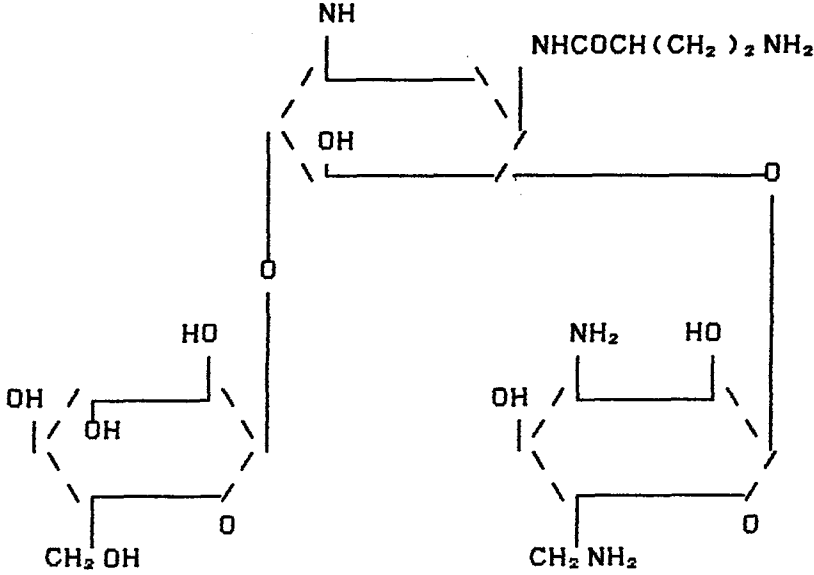
**8- SPEKTİNDİSİN:** Aminosiklitola bağlı şeker moleküllerinde amin grubu bulunmaması ile diğer aminoglikozidlerden yapıca ayrılır. Antibakteriyel spektrumu bakımından diğer

aminoglikozidlere benzerse de N. gonorrhoeae dışındaki bakteriler üzerinde bakterisid etkisi güçlü değildir. En sık görülen yan etkisi injeksiyon yerinde ağrıdır. Bazen ateş, cilt döküntüleri ve bulantı yapar (27).

**9- PAROMOMİSİN:** Farmokolojik bakımından en fazla kanamisine benzer. Antiamibik etkisi diğer aminoglikozidlere göre güçlüdür, barsak amibiyazisinin tedavisinde kullanılır. Ayrıca kanamisin gibi oral yoldan verilmek suretiyle shigellaların yaptığı akut basilli dizanteri ve E.coliye bağlı gastroenteritlerin tedavisinde kullanılır (27).

**10- AMİKASİN:** Amikasin, kanamisin A'nın yeni bir yarı sentetik türevidir. Kanamisinin temel yapısını kanamisine dirençli mikroorganizmaların inaktivasyonuna karşı kimyasal olarak değiştirmek amacıyla yapılan çalışmalar sırasında geliştirilmiştir. Yapı bakımından amikasin kanamisinden deoksistreptomün çekirdeğindeki C-1 amino grubunun asilasyonuna uğramış olması nedeniyle farklıdır. Bu amino grubunun 1- (-) 4 amino -2 hidroski butirik asit adlı amino asit tarafından selektif asilasyonu, antibiotigin antimibrobik spektrumunu büyük ölçüde genişleterek aktivitesini arttırmıştır.

Amikasin, fizikokimyasal olarak beyaz, kristal şeklinde, bazik, suda eriyebilen bir antibiottürdür; erime noktası 201-204 santigrad derecededir. Spesifik optik rotasyonu +97 ila +105 derecededir. Serbest baz şeklinin molekül formülü  $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$  şeklindedir (3).



Amikasin, aminoglikozid grubundaki diğer antibiotikler gibi bakterisid etkiye sahiptir ve bakteriyel ribozom ünitelerinden 30S ve 50S üzerinden doğrudan etki göstererek protein sentezini engeller. Bakteri ribozomlarına bir daha ayrılmayacak şekilde bağlanan amikasin protein sentezindeki tanıma aşamasını bloke ederek genetik şifrenin yanlış okunmasına ve böylelikle kusurlu proteinler meydana gelmesine neden olur. Ribozomlar, mRNA'dan zamanından önce ayrılır ve sonunda hücre ölür. Amikasin bakterilerin oluşturduğu acetylate, adenylate ve phosphorylate gibi aminoglikozidleri inaktive eden enzimlerden etkilenmez. Bu nedenle gentamisin ve tobramisine dirençli enterobacteriacealara karşı da etkinlik göstermektedir (3, 16).

Amikasinin başlıca kullanım alanı diğer aminoglikozidlere dirençli olduğu bilinen veya öyle olduğu düşünülen enterik basillere bağlı sepsislerdir; ayrıca kanda, dokularda yüksek düzeylere ulaşması nedeniyle hastane tedavisi gören ve

kendilerinde hastane infeksiyonu geliştiğinden şüphe edilen hastalar açısından tercih edilen aminoglikoziddir. Bağışıklık mekanizması bozulmuş, hızlı gidişli ağır hastalığı bulunan hastalarda; yanık veya başka nedenle yoğun bakım altında bulundurulan hastalarda aminoglikozidlere direnç daha hızlı oluşmaktadır. Gentamisine dirençli enterobacteriacea'ların oranı %26 iken amikasine dirençli olanların oranı %4'ü geçmemektedir (13, 22).

Aminoglikozidlerin yararlılığı bakteriyel rezistans tarafından sınırlanır. Aminoglikozidleri inaktive eden 13 çeşit enzim tipinden belirli bir enzim tipi aminoglikozid antibiotiklerden bazılarını inaktivite ettiği halde diğerlerini edemez. Gentamisin ve kanamisin kısmen farklı tipte olan 7 çeşit enzimle inaktive edilir. Amikasin molekülünde enzime duyarlı gruplar çok azdır, bu yüzden sadece 2 çeşit enzimle inaktive edilir; bu rezistan da amikasinin bakteri hücrelerinin içine az dağılmış olmasından ileri gelir ve bu çeşit rezistan pek spesifik değildir. Bu nedenle diğer üyelerin hepsine rezistan olan bir bakteri suşu amikasine duyarlı olabilir (16).

Aminoglikozidler ile  $\beta$  laktam antibiotikler arasındaki sinerji hem invivo hem de invitro olarak gösterilmektedir. Bu sinerjistik aksiyon mekanizmasının etkili olmasının sebebi penisilinin yarattığı zarardan dolayı bakteri hücrelerinin duvarındaki deliklerden içeriye daha çok aminoglikozid girebilmesi olarak tahmin edilmektedir (3).

Aminoglikozidlerin semisentetik penisilinlere bağı inaktivasyonu zamana ve penisilin konsantrasyonuna bağı lıdır. Gentamisin ve tobramisin; karbenisilin, ticarsilin, azlosilin, mezlosilin ve piperasilinle amikasinden daha fazla inaktive olur. Amikasin çok yüksek konsantrasyonlarda ticarsilin carbenisilin ve piperasilin ile birleştigi halde en az inaktive olanıdır. Adam ve Haneder amikasini mezlosilin ve piperasilin ile birleştirmişler, çok yüksek penisilin konsantrasyonunda bile inaktivasyon görememişlerdir. Bu da amikasinin yapısından ileri gelmektedir (12, 13).

Penisilin varlığında stabilitesini büyük ölçüde koruması nedeniyle amikasin, bir yarısentetik penisilin + bir aminoglikozid konbinasyonu kullanılacak ağır hastalarda seçilecek aminoglikozid olmaktadır.

Amikasin IM verildikten sonra hızla absorbe edilir. 60-90 dk. sonra serum zirve konsantrasyonunu yapar. Ağır hastalarda tam absorbsiyon için IM yerine IV yol tercih edilir. Infüzyondan sonra 30-45 dakikada zirve düzeye erişir. Amikasin ile görülen serum zirve konsantrasyonu tobramisin ve gentamisine göre 4-5 kat daha fazladır. 1.5 mgr/kg gentamisin ve tobramisin'in IV infüzyonundan 20-30 dakika sonra 4-8 µgr/ml'lik serum zirve konsantrasyonu oluşurken 7.5 mgr/kg'lik amikasinin verilmesinden 20-30 dk. sonra 25-30 µgr/ml'lik serum zirve konsantrasyonu oluşur (34).

Amikasin diğer aminoglikozidler gibi lipidlerde eriyemez. Kanamisin gibi proteinlere minimal oranda bağlanır. Yağ dokusu, göz dokusu ve santral sinir sistemi gibi bazı kom-



partmanlara dağılımı fakirdir. Amikasinin de renal kortikal dokuya afinitesi fazladır ve serumdakinden 10-40 kez daha fazla konsantrasyonda bulunur (21, 26).

Amikasin metabolize edilemez, değişmeden idrarla ekskrete edilir. Böbrek fonksiyonları normal hastalarda alınımından sonraki 24 saat içinde hemen hemen ilacın %95'i idrarda bulunur. Renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda amikasinin idrardaki konsantrasyonu düşeceğinden ilacın yarılanma zamanı belirgin bir şekilde uzar (32).

Ağır enfeksiyon vakalarında bir amikasin başlangıç veya yükleme dozu kullanılması tavsiye edilmektedir. Böyle bir doz vücut sıvılarını ve dokularını doyurmak; ayrıca da hızla terapötik degerde yoğunluklar elde etmek için gereklidir. Amikasin kullanıldığında bu yükleme dozu, hastanın böbrek fonksiyonu ne durumda olursa olsun 7.5 mgr/kg'dir. Amikasin yağ dokusunda kötü bir şekilde dağıldığından şişman hastalarda kullanılacak doz yagsız vücut ağırlığı gözönüne alınarak hesaplanmalıdır. Asiti olan hastalarda da yeterli konsantrasyonu sağlamak için daha yüksek dozda verilmelidir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda tavsiye edilen günlük idame dozu 15 mgr/kg'dır; bu iki veya üç eşit kısma bölünerek ve eşit aralıklarla uygulanır (22, 27, 35).

Hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanacak hastalardaki amikasin yarı-ömrü, diyaliz öncesindeki degerlere oranla azalmaktadır. Araştırmacılara göre bu azalma oranı hemodiyalizden sonra %90, periton diyalizinden sonra ise yalnızca %30 kadardır. Bununla birlikte diyaliz sonrasındaki amikasin kli-

rensi o derece değişkendir ki, toksik etkinin önlenmesi için serum yoğunluklarının yakından izlenmesi şarttır (32).

### Kronik Böbrek Yetersizliği

Kronik böbrek yetersizliği, doğumsal veya edinsel herhangi bir nedenle böbrek fonksiyonlarında devamlı ve dönüşümsüz bir azalma ve böbreğin vücut sıvılarının dengesini sürdüremeyecek şekilde bozulması ile karakterize bir durumdur. Kronik böbrek yetersizliği temelinde yatan olay glomerul filtrasyonun azalmasıdır. Bu devamlı azalmaya bağlı olarak klinik ve laboratuvar bulguları çeşitli bozukluklar gösterir (36).

Histopatolojik olarak kronik böbrek yetersizlikli hastaların böbreğinde nefronların büyük bir bölümünün bozulmuş olduğu görülmektedir. Bu durumda sağlam ya da yarı sağlam nefronlar giderek artan bir biçimde böbrek fonksiyonlarını korumaya çalışmaktadırlar. Öncelikle henüz anlaşılamayan sebeplerden ötürü glomerüllerden dakikada geçen kan akımı ve dakikada meydana gelen glomerül filtrasyon miktarı hemen hemen iki katına çıkar. Bu arada üre, fosfatlar, sülfatlar, ürik asit ve kreatinin extrasellüler sıvıda biriktiği görülmür. Glomerül filtrasyonu başlarken reabsorbsiyonu zor olan maddeler tübüler yükü çok arttıırırlar ve dolayısıyla daha az reabsorbe olurlar. Her tubulusun reabsorbsiyon gücü %50 kadar yükseltilerek bu artış karşılanmaya çalışılır, ancak itrahi gereken madde her nefron için %1000 kadar çoğaldığında pek başarılı olunamaz. Netice olarak klinik tablo giderek bozulup, üremi denilen ileri dönem ortaya çıkmaktadır (54).

**ETYOLOJİ: (17)**

1- Glomerüler nefropati yapan ve bazı immunolojik bozukluklarla seyreden tahrip edici hastalıklar:

- Glomerulonefritler
- Poliarteritis Nodosa
- Sistemik Lupus Eritematosus
- Subakut Bakteriyel Endokardit
- Anafilaktoid Purpura

2- enfeksiyon

- Reflü Nefropatileri
- Tbc

3- Obstrüktif Nedenler

- Mesane-boynu darlığı
- Uretral strüktür ve kapaklar
- Uretro - vesikal darlık
- Taş
- Tm.

4- Herediter Nedenler:

- Nefronoftizi
- Alport sendromu
- Sistinoz
- Polikistik böbrek
- Oksalosis
- Konjenital Nefrotik Sendrom
- Kronik Tübüler Asidoz

5- Renal vasküler hastalıklar:

- Hipertansif nefroskleroz
- Arteria renalis stenozu
- Renal ven trombozu
- Sistemik skleroz

6- Diğerleri

- Fenacetin nefropatisi
- Amiloidoz
- Diabetes Mellitus Nefropatisi
- Urik asit nefropatisi
- Hiperkalsemi
- Hiperoksalüri

## **SINIFLANDIRMA**

Kronik Böbrek Yetersizliği glomerul filtrasyon miktarına göre, değişik yazarlar tarafından farklı şekillerde sınıflandırılmıştır (20).

### **1- Hafif Kronik Böbrek Yetersizliği:**

Kreatinin klirensi 50-80 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> değerindedir. Hastada hiçbir semptom yoktur. Böbrek konsantrasyon yeteneği hafif bozuktur. Ekstretuar ve regülatör fonksiyonlar iç düzeni sağlayacak yeterliktedir.

### **2- Orta Dereceli Kronik Böbrek Yetersizliği:**

Kreatinin klirensi 30-50 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> değerindedir. Bu dönemde iç düzeni sağlamada böbreğin kapasitesinin bozulduğuna ait bulgular vardır.

- Hafif azotemi
- Konsantrasyon yeteneğinde bozulma
- Hafif anemi

Fakat bütün bu değişiklikler organizma dehidratasyon, infeksiyon, kalp yetmezliği v.b. durumlarla stres altına girmediği sürece minimaldir.

### **3- Ağır Kronik Böbrek Yetersizliği:**

Kreatinin klirensi 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den azdır. Böbrek fonksiyonları iç düzende kronik ve sürekli anormalliklere neden olduğu bir düzeye kadar kötüleşmiştir.

- Azotemi
- İsostenüri ve noktüri
- Metabolik asidoz
- Hipokalsemi

- Hiperfosfatemi

- Hiponatremi ve hiperkalsemi görülmektedir.

Ancak, kronik böbrek yetersizliğini yukarıdaki glomerül filtrasyon miktarlarına göre sınıflandırmak çok zordur. Çünkü hafif ve orta kronik böbrek yetersizliklerinde genellikle klinik semptom olmadığından teşhis edilememektedir. Bu yüzden bazı araştırmacılar kronik böbrek yetersizliğini şöyle sınıflandırmışlardır (31).

**1- Kreatinin Klirensi (GFR): 20-30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> arasında olanlar**

Bu gruptaki kronik böbrek yetersizlikli hastaların birçok homeostatik mekanizması halen etkili iş görmektedir. Bu grubun kan basıncı dikkatle izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir.

**2- Kreatinin Klirensi (GFR): 10-20 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında olanlar**

Bu gruptaki hastalara diet ile bazı kısıtlamalar gereklidir. Ayrıca D vit. ile Ca verilmelidir.

**3- Kreatinin Klirensi (GFR): 5-10 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında olanlar**

Bu sınırlardaki hastaların yaşamı için dializ veya böbrek transplantasyonu şarttır.

**4- Kreatinin Klirensi (GFR): 5 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> den az olanlar**

Bu gruba terminal böbrek yetersizliği de denir. Dializ sadece homeostazı sağlamak içindir.

**KLİNİK:** GFR normalin %35-50'nin altına düşünceye kadar böbrek fonksiyonları hastanın klinik olarak semptomsuz kalmasını sağlayacak düzeydedir. Semptomlar daha geç dönemde ortaya çıkar. Semptomlar başlangıçta genellikle yavaştır ve bitkinlik, yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma gibi nonspesifiktir. Daha spesifik semptomlar ise; poliüri, poli-dipsi, yüzde hafif bir şişlik, kemik veya eklem ağrıları, büyüme geriliği, deride kaşıntı ve kuruluk, kas krampları, nöropatiyi ifade eden spesifik duyu ve motor kaybıdır. Hastalığın ilerlediği dönemde ise kusma, ishal, konfüzyon, morarmalar, ödem ve idrar miktarında azalma ile hipertansiyon, asidoz, anemi ve su birikimiyle ortaya çıkan kalp ve dolaşım konjesyonu sonucu taşipne, dispne, karaciğer ve batında hassasiyettir (36).

**TEDAVİ:**

Birçok kronik progresif böbrek hastalığı fonksiyonel nefron popülasyonundan önemli bir nefron grubunun irreversibile kaybıyla sonuçlanır. Çoğu zaman bu hastalar ağır böbrek yetmezliği gelişinceye kadar böbrek hastalığının varlığından haberdar değildir ve bu durumların çoğunda hastaların akut böbrek yetmezliğinden ayrılması gerekir. Kronik böbrek yetmezliğinin yönetilmesi, geri kalan nefronların işlevsel bütünlüğünün sağlanması ve korunmasına yöneliktir. Uygun bir tedaviyle GFR 10 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> altına düşmediği sürece birçok hastada semptomlar gözlenmez. Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki azalma mortalite ve morbiditenin gelişmesinde önemli rol oynar.

Kronik böbrek yetersizliğinin tedavisinde hastalar öncelikle konservatif yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılır. Bu yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda diyaliz ve transplantasyon girişimleri denenebilir (36, 37).

### $\beta_2$ MIKROGLOBULİN:

GFR endojen yapımı sabit bir maddenin serum düzeyinin tesbiti ile yaklaşık olarak hesaplanabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem serum kreatini ölçümüdür. Zira kreatin glomerüllerden tamamen filtrasyona ugramakla birlikte, tubuluslardan sekresyonu da söz konusudur. Ayrıca kreatin yapımı ve serum düzeyi vücudun kas kitlesi ve cinsiyet ile de ilişkilidir (5, 51).

Kreatin gibi  $\beta_2$  mikroglobulin de endojen olarak yapılır. Molekül ağırlığı 11.800 dalton, çapı 16 Å olan küçük bir protein olup, diğer küçük moleküler ağırlıklı plazma proteinleri gibi, normal glomerül kapiller duvardan tama yakın filtre olurlar, sonra büyük ölçüde proximal tübüler reabsorpsiyona uğrarlar. Kronik böbrek hastalarında GFR azaldıkça, filtre olan  $\beta_2$  mikroglobulin azalacağından serumda  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi GFR'deki azalmayla ters orantılı olarak yükselecektir (55).

Böbrek fonksiyonları normal ve bozulmuş hastalar arasında ortalama idrar  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyleri bakımından farklılık bulunmuştur. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda idrar  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi çok daha yüksektir. Çünkü progresif seyirli renal hastalıklarda son döneme yaklaştıkça glomerüllerden süzülen  $\beta_2$  mikroglobulin miktarı giderek ar-

tacaktır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliğinde, sağlam nefron başına düşen  $\beta_2$  mikroglobulin yükünün artışı da idrardaki  $\beta_2$  mikroglobulin değerine katkıda bulunacaktır. Bütün bu nedenlerden dolayı aminoglikozid nefropatisi, endemik Balkan nefropatisi ve analjezik nefropatisi gibi tubulointerstisyel hastalıklarda, nefritin erken tanısında ve transplant böbreğin rejeksiyonunun anlaşılmasında idrar  $\beta_2$  mikroglobulin ölçümleri yol gösterici olabilir (24, 42, 51, 53, 55).

Glomerul bazal membran geçirgenliğini arttıran renal hastalıkların, (Nefrotik Sendrom) ise  $\beta_2$  mikroglobulin filtrasyonu üzerine büyük bir etkisi yoktur. Ancak, bu durumda albumin veya daha büyük molekül ağırlıklı proteinler de filt-rata geçer. Bu büyük proteinlerin ultrafiltrattaki konsan-trasyonunun artması  $\beta_2$  mikroglobulin'in uptake'ini pek etki-lemeyebilir (53, 55).



### MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı nefroloji polikliniginden izlenen 5'i kız, 5'i erkek 10 KBY (Kronik Böbrek Yetersizliği)'li hasta ile kontrol grubu olarak da böbrek fonksiyonları normal USE (Uriner Sistem Enfeksiyon)'lu 8 hasta alındı. Kronik böbrek yetmezlikli olguların yaş ortalaması 11.43 yaş  $\pm$  3.61 (dağılım 5 <sup>4</sup>/<sub>12</sub> - 16 <sup>4</sup>/<sub>12</sub> yıl), boy ortalaması 126 cm  $\pm$  16.3 (dağılım 96-148cm), tartı ortalaması 27.35kg  $\pm$  10.80 (dağılım 11-45kg), vücut yüzeyi ortalaması 0.94 m<sup>2</sup>  $\pm$  0.29 (dağılım 0.35 - 1.35 m<sup>2</sup>) olarak bulundu. Boyca büyüme ve gelişme açısından 7'si 3.persentilin altında, 2'si 3-10. persentilde 1'i de 10-25. persentiller arasında idi. Vücut ağırlığı yönünden ise 8'i 3. persentilin altında 2'si ise 25-50. persentiller arasında bulundu (Tablo 1).

Kontrol grubu olarak incelenen ikinci grupta büyüme ve gelişimi normal olan 8 çocuk vardı. Bunlardan 6'sı ilk kez, 2'si ise tekrarlayan Uriner sistem enfeksiyonu nedeniyle genel çocuk poliklinigimize başvurmuş hastalardı. 6'sı kız, 2'si erkek olan bu grubun yaş ortalaması 8.2 yaş  $\pm$  2.8 (dağılım 3-3 <sup>2</sup>/<sub>12</sub> yaş), boy ortalaması 120.75 cm  $\pm$  13.5 (dağılım 94-146 cm), tartı ortalaması 27 kg  $\pm$  11.5 (dağılım 13.5-51kg), vücut yüzeyi ortalaması 0.82m<sup>2</sup>  $\pm$  0.20 (dağılım 0.6-1.05 m<sup>2</sup>) olarak bulundu. Bu değerler normal persentil değerleri ile karşılaştırıldığında olguların yaşa uygun gelişme

gösterdikleri saptandı (Tablo 2). Bu olguların üriner sistem enfeksiyonu tanılarını idrar kültürleri ile kesinleştirildi (Tablo 3).

Çalışmamızın kapsamına alınan hasta ve kontrol grubundaki çocuklara, ailelerine yapılacaklar anlatıldıktan ve izinleri alındıktan sonra uygulamaya geçilmiştir.

Kronik böbrek yetersizliği tanısıyla nefroloji polikliniğinden takip edilen hastaların uygulama süresince hastanede yatırılması sağlanmış, kontrol grubunu oluşturan üriner sistem enfeksiyonlu çocuklar ise ayaktan izlenmiştir.

**Tablo 1 :** Hasta grubun cins, yaş, boy, vücut ağırlığı , vücut yüzeyi değerleri

OLGU	CINS	YAŞ		BOY (cm)	TARTI (kg)	VUCUT YÜZEYİ (metrekare)
		Yıl	Ay			
A.Ç.	K	15	180	130	39	1.2
D.N.	K	9	108	114	18	0.75
H.B.	K	5.4	65	96	11	0.35
M.G.	E	16.4	196	147	32	1.1
D.S.	K	11.1	133	129	25	0.92
Y.A.	E	10	120	120	21	0.84
A.A.	E	10.5	125	115	21	0.79
S.A.	K	15.2	182	148	39	1.29
M.Ç.	E	14	168	141	45	1.35
K.Ş.	E	7.7	91	120	22.5	0.86
ORTALAMA		11.43	136.8	126	27.35	0.94
DAGILIM		5.4-16.4	65-196	96-148	11-43	0.35-1.35
±SD		±3.61		±16.3	±10.8	±0.29

**Tablo 2:** Kontrol grubun cins, yaş, boy, vücut ağırlığı , vücut yüzeyi değerleri

OLGU	CINS	YAŞ		BOY (cm)	TARTI (kg)	VUCUT YUZEYI (metrekare)
		Yıl	Ay			
E.K.	E	3	36	94	13.5	0.6
N.Y.	K	9	108	126	25	0.91
G.A.	K	8	96	120	21	0.85
M.G.	K	9	108	124	24.5	0.9
G.Ş.	K	13.2	158	146	51	0.41
N.A.	K	8	96	125	26	0.92
N.M.	K	9.1	109	125	26	0.92
HBE.	E	6.3	75	118	35	1.05
ORTALAMA		8.2	98	120.75	27	0.82
DAGILIM		3-13.2	36-158	94-146	13.5-51	0.6-1.05
±SD		±2.8		±13.5	±11.5	±0.20

**Tablo 3 :** Kontrol grubunun idrar volümü, t. protein, idrar sedimenti ve idrar kültürü değerleri

OLGU	İDRAR VOLUMU (ml/24saat)	TOTAL PROTEİN (ml/24saat)	İDRAR SEDİMENTİ	KÜLTÜR
E.K.	530	53	Bol lökosit canlı bakteri	E.Coli
N.Y.	450	63	Canlı bakteri 10-12 lökosit	E.Coli
G.A.	550	16	Bol lökosit canlı bakteri	E.Coli
M.G.	600	66	Bol lökosit canlı bakteri	P.Mirabilis
G.Ş.	980	65	Canlı bakteri 1-2 eritrosit	E.Coli
N.A.	740	37	Bol lökosit	P.Aeruginosa
N.M.	900	81	Bol lökosit 1-2 epitel	E.Coli
HBE.	960	24	Bol lökosit canlı bakteri	P.Aeruginosa

Gerek hasta ve gerekse kontrol grubunda uygulamadan 24 saat önce serum üre, kreatin, kreatinin klirensi ölçümleri yapılmıdı (Tablo 4-5).

Uygulama günü sabah 08<sup>00</sup>'de hasta ve kontrol grubundan bazal amikasin değeri saptanması amacıyla kan alındıktan sonra hasta grubuna 7.5 mgr/kg/tek doz, kontrol grubuna 1.gün 7.5 mgr/kg/24 saat, 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. günlerde ise 7.5 mgr/kg/12 saat arayla amikasin intramuskuler olarak verildi. Test sonuçlarını değiştirebileceği düşüncesiyle her iki gruptaki olguların amikasin yanında ikinci bir antibiotik

ve/veya diüretik kullanmamalarına özen gösterildi.

Hasta grubundaki olgulardan amikasin verilmesini takip eden 0.5-1-4-8-12-24-36-48. saatlerde serum amikasin düzeyini saptamak amacıyla kan alındı.

Kontrol grubundaki olgulardan ise amikasin verimesini takip eden 0.5-1-2-3-4-6-8-12-24. saatte, 5. gün sabah amikasin dozu verilmeden hemen önce ve sabah dozu verildikten 2-4-6 saat sonra serum amikasin düzeyi saptanması amacıyla kan alındı. Bu gruptaki çocuklardan idrar  $\beta_2M$  ölçümü için uygulama başlamadan önceki gün, uygulamanın 5. ve 10. günlerinde 24 saatlik idrarlar toplatılarak 5 ml'lik örnekler alındı. Serum  $\beta_2M$  ölçümü için aynı günlerde sabah kan alındı.

Yine bu gruptaki çocuklara uygulama başlatılmadan uygulamanın 5. ve 10. günü yüksek frekanslı seslerin incelenmesi amacıyla odyometrik muayene yaptırıldı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri, 20-30 dakika bekletildikten sonra 1500 devirde santrifüje edilip serumları küçük tüplere konduktan ve ağızları uygun şartlarda kapatıldıktan sonra ölçüm yapılincaya dek  $-20^{\circ}C$  derecede derin dondurucuda saklandı.

**Tablo 4:** Hasta grubunun Ure, kreatinin, kreatin klirensi degerleri

DLGU	URE (mg)	KREATİNİN (mg)	KREATİNİN KLİRENSİ (ml/dak/1.73)
A.Ç.	346	8.0	0.4
D.H.	136	1.99	7
H.B.	92	1.29	1.3
H.G.	212	4.6	6.3
D.S.	124	2.84	10
Y.A.	96	1.45	24
A.A.	29	1.26	31
S.A.	50	1.53	27
M.Ç.	122	2.23	16
K.Ş.	67	1.05	11
ORTALAMA	127.4	2.62	13.4
DAGILIM	29 - 346	1.05 - 8.0	0.4 - 31
± SD	±89.8	± 2.16	± 10.7

**Tablo 5 :** Kontrol grubunun serum Ure, kreatin ve kreatinin klirensi degerleri

OLGU	URE (mg)	KREATININ (mg)	KREATININ KLIRENSI (ml/dak/1.73)
E.K.	10	0.85	65
N.Y.	24	0.55	86
G.A.	25	0.30	97.5
M.G.	16	0.48	73
G.Ş.	24	0.25	83
N.A.	26	0.33	77
N.M.	26	0.46	58
H.B.	25	0.36	70
ORTALAMA	22	0.44	76.18
DAGILIM	10 - 26	0.25 - 0.85	65 - 97.5
± SD	± 5.83	± 0.19	± 12.5

**Serum Amikasin Ölçümü:**

Alinan serum örneklerinde serum amikasin konsantrasyonları DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPOTATION firmasından saglanan COAT-A-COUNT AMIKASIN kitleriyle ölçüldü. COAT-A-COUNT AMIKASIN işlemindeki prensip,  $I^{125}$  ile işaretlenmiş amikasinin, polypropilen tüplerin duvarına sabitleştirilmiş amikasinine spesifik antikorlar için, önceden sulandırılmış hasta serumlarındaki amikasin ile yarışmaya girmesidir (12).

Tüplerdeki radyoaktivite SESA-GAMMA COUNTER model sayacıyla okundu. Elde edilen sonuçlarla yarı logaritmik kağıt üzerine kalibrasyon eğrisi çizildi ve  $\mu\text{g}/\text{ml}$  cinsinden nihai sonuçlar elde edildi.

### **$\beta$ -2 Mikroglobulin ölçümü:**

Alınan idrar ve serum örneklerinde  $\beta_2$ M konsantrasyonu TECHLAND SA firmasından sağlanan RIA metoduna dayanan kitlerle ölçüldü (5).

### **İdrar $\beta_2$ M ölçümü:**

24 saatlik idrar örneklerinden alınan 1 ml'lik idrar üzerine 10  $\mu$ m olacak şekilde NaOH eklenerek idrarların pH'sı 6-8 arasında getirilir. Alkalize edilen örneklerden 100  $\mu$ l alınarak teste başlanır.

- 100  $\mu$ l'lik örnek üzerine 100  $\mu$ l  $^{125}$ I  $\beta_2$  traser, 100  $\mu$ l anti  $\beta_2$  antikor ve 100  $\mu$ l Fe bağlı separasyon ayracı eklenir,
- Örnekler 45 dakika oda ısısında bekletilir.
- 45 dakika sonunda 2. antikor bağlı polietilen glikol 2ml ilave edilerek 10 dakika daha bekletildikten sonra manyetik tabak üzerine örnekler alınır.
- Bu ortamda örnekler 5 dakika tutulur. Aynı işlemler 50  $\mu$ l'lik standartlara uygulanır ve standart eğri çizilir.

### **Serum $\beta_2$ M ölçümü:**

Serum  $\beta_2$  ölçümünde idrar  $\beta_2$ M'de olduğu gibidir. Burada işleme alkalize edilmeden başlanır. 50  $\mu$ l'lik serum örneklerinin üzerine 50  $\mu$ l  $^{125}$ I  $\beta_2$  traser, 50  $\mu$ l anti  $\beta_2$  antikor, 50  $\mu$ l Fe bağlı separasyon ayracı eklenir. Diğer işlemler aynen tekrarlanır. Aynı uygulama 50  $\mu$ l'lik standartlara uygulanır ve standart eğri çizilir.

### **İstatistiksel Yöntemler :**

Kronik böbrek yetersizliği olan grup ile böbrek fonksiyonları normal üriner sistem enfeksiyonlu çocuk grubu karşı-



laştırılırken farklı gruplar için student t testi uygulandı.

Eşleştirilmiş serilerde ortalamalar arası farkı saptamada Paired-Samples t testi uygulandı.

Aynı grup içinde eř zamanlarda saptanan çeşitli parametrelerin ortalamalarının ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırılmasında ise korelasyon regresyon analiz testi uygulandı (52).



## BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta grubundaki 10 çocukta kronik böbrek yetersizliğine yol açan etyolojik nedenler şöyle idi: 4 hastada reflü nefropatisi, 4 hastada kronik pyelonefrit, 1 hastada megaüreter, 1 hastada nefrotik sendrom. Hasta ve kontrol grubu idrar ve kan bulguları tablo 3-4-5-6'da verilmiştir. Boy ve vücut ağırlığı gelişimi yönünden kronik böbrek yetersizliği olguları ile kontrol grubu arasında belirgin bir farklılık vardı (Tablo 1-2). Kronik Böbrek Yetersizliği olan hasta grubunda gözle görülür bir büyüme gelişme geriliği saptanırken, kontrol çocuk grubunun ise boy ve vücut gelişimi yönünden normal persantil değerleri ile karşılaştığında yaşa uygun gelişme gösterdikleri saptandı.

Hasta grubunda 24 saatlik idrar volümünde ve idrarla kaybedilen protein miktarında anlamlı bir artış, serum üre ve kreatinin de yükselme ve kreatinin klirensinde azalma vardı. Buna karşın kontrol grubunda 24 saatlik idrar, üre, kreatin ve kreatinin klirens değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu görüldü.

Hasta ve kontrol gruplarında amikasin uygulamasına geçmeden önce yapılan idrar kültürü sonuçları tablo 6 ve 3'de verilmiştir. Hasta grubunda idrar kültürleri steril kalırken kontrol grubunda 5 çocukta E.coli (%62.5), 2 çocukta P. Aeruginosa (%25), 1 çocukta P.Mirabilis (% 12.5) 100.000 kolo-

ni/mm<sup>3</sup> Uzerinde Uredi.

**Tablo 6 :** Hasta grubunun idrar volümü, total protein idrar sedimenti ve kültür sonuçları

OLGU	IDRAR VOLUMU (ml/24saat)	TOTAL PROTEIN (ml/24saat)	IDRAR SEDİMENTİ	KÜLTÜR
A.Ç.	1800	149	1-2 lökosit, epitel	steril
D.G.	900	663	eritrosit, epitel	steril
H.B.	500	25	1-2 lökosit	steril
H.G.	2150	18	1-2 lökosit	steril
D.S.	2500	--	lökosit kümeleri	steril
Y.A.	2400	312	1-2 lökosit, eritrosit	steril
A.A.	2300	1072	granülo silendir epitel	steril
S.A.	2700	594	1-2 epitel, eritrosit	steril
M.Ç.	4800	3696	---	steril
K.Ş.	2200	1188	1-2 lökosit, eritrost	steril

Kronik Böbrek Yetersizliği olan 10 hasta çocuk grubuna 7.5 mgr/kg/İM amikasin tek doz verilmeden önceki ve verildikten sonraki 0.5-2-4-8-12-24-36-48. saatlerde alınan kan örneklerinde saptanan amikasin konsantrasyonları tablo 7'de verilmiştir.

Kontrol grubuna 7.5 mgr/kg/İM amikasin verilmeden önce-

ki ve verildikten sonraki 0.5-1-2-3-4-6-8-12-24. saatte alınan kan örneklerinde saptanan amikasin konsantrasyonları tablo 8'de verilmiştir. Yine aynı gruptan, tedavinin 5.günü ilaç verilmesinden önceki, aynı dozda verildikten sonraki 2-4-6. saatlerde alınan kan örneklerinde saptanan amikasin konsantrasyonları tablo 9'da verilmiştir.

Hasta grupta, amikasin değerleri 0. dakikada  $0.4 \pm 0.48$   $\mu\text{gr/ml}$ , 1/2.st.  $20.21 \pm 4.35$   $\mu\text{gr/ml}$ , 1.saatte  $21.69 \pm 3.26$   $\mu\text{gr/ml}$ , 4.saatte  $14.7 \pm 4.77$   $\mu\text{gr/ml}$ , 8.saatte  $10.32 \pm 3.92$   $\mu\text{gr/ml}$ , 12.saatte  $8.47 \pm 3.75$   $\mu\text{gr/ml}$ , 24.saatte  $6.85 \pm 3.76$   $\mu\text{gr/ml}$ , 36.saatte  $5.28 \pm 3.48$   $\mu\text{gr/ml}$ , 48.saatte  $3.77 \pm 3.47$   $\mu\text{gr/ml}$  olarak bulundu. Bu grupta kan amikasin düzeyleri 48. saatin sonunda bile çok yüksek idi. İstatistiksel olarak t değerine uyan p değerleri 1. saatin dışında başlangıç ve bir önceki değerlere göre belirgin bir artış gösterdi ( $p < 0.001$ ).

Kontrol grubunda ise, amikasin değerleri 1/2.st.  $21.67 \pm 3.89$   $\mu\text{gr/ml}$ , 1.saatte  $18.26 \pm 5.13$   $\mu\text{gr/ml}$ , 2.saatte  $10.75 \pm 2.77$   $\mu\text{gr/ml}$ , 3.saatte  $6.18 \pm 1.55$   $\mu\text{gr/ml}$ , 4.saatte  $4.79 \pm 1.78$   $\mu\text{gr/ml}$ , 12.saatte  $1.39 \pm 0.81$   $\mu\text{gr/ml}$ , 24.saatte ise  $0.58 \pm 0.56$   $\mu\text{gr/ml}$  olarak bulundu.

**Tablo 7 : Hasta grubunun saatlere göre Amikasin Konsan-  
trasyonları**

OLGU	Z A M A N								
	0	1/2.st.	1.st.	4.st	8.st.	12.st.	24.st.	36.st.	48.st.
A.Ç.	0.18	19.98	25.35	21.40	19.80	17.46	15.99	14.29	13.03
D.N.	0.1	12.5	24	19	10.5	9	8.4	6.2	3.66
H.B.	0.8	21.2	24.5	16.8	11.3	9.8	6.9	5.6	3.8
H.G.	0.75	22	22.5	20	13	10	8.74	6	4.57
D.S.	0	22	19	8.8	6.6	5.9	4.2	3.7	2.8
Y.A.	1.1	18.5	23	11.6	7.4	4.5	3.6	2.1	1.3
A.A.	0	15	25	8.5	6.4	4.2	3.2	2	0.9
S.A.	0	28.5	19.5	12	9.8	7.9	6.4	4.5	3.6
M.K.	1.15	20	17.6	11	9.1	8	6.9	4.9	1.4
K.Ş.	0	22.5	16.5	11.6	9.5	8	4.2	3.6	2.65

ZAMAN	ORTALAMA	± SD	t	P
0	0.4	± 0.48		
1/2.st.	20.21	± 4.35	-14.22	p<0.001
1.st.	21.69	± 3.26	-0.70	p>0.05
4.st.	14.7	± 4.77	5.81	p<0.01
8.st.	10.32	± 3.92	4.84	p<0.01
12.st.	8.47	± 3.75	7.78	p<0.001
24.st.	6.85	± 3.76	5.20	p<0.01
36.st.	5.28	± 3.48	7.09	p<0.001
48.st.	3.77	± 3.47	5.48	p<0.01

**Tablo 8 :** Kontrol grubunun saatlere göre Amikasin Konsan-  
trasyonları

DLGU	Z A M A N									
	0	1/2st.	1.st.	2.st.	3.st.	4.st.	6.st.	8.st.	12.st.	24.st.
E.K.	0	24	15	9.25	4.5	2.4	1.9	1.4	0.5	0
N.Y.	0	20.08	16.44	7.3	5.8	3.5	3.2	1.8	1.1	0.9
G.A.	0	21.84	13.7	7.99	4.7	2.87	1.60	0.65	0.21	0.12
M.G.	0	19	25	14.5	8.3	7.3	4.8	3.6	2.1	1.1
G.Ş.	0	27	25	14.5	7.8	5.8	4.8	3.8	2.6	1.5
N.A.	0	14.5	23	12.5	7.8	6.7	3.3	1.5	1.15	0.76
N.M.	0	25	14	10	5.8	5.3	4.5	3.5	1.9	0
HBE.	0	22	14	10	4.8	4.5	3.9	1.9	1.6	0.3

ZAMAN	ORTALAMA	± SD	t	p
1/2.st.	21.67	± 3.89	-15.75	p<0.001
1.st.	18.26	± 5.13	1.34	p>0.05
2.st.	10.75	± 2.77	7.23	p<0.001
3.st.	6.18	± 1.55	7.87	p<0.001
4.st.	4.79	± 1.78	5.13	p<0.01
6.st.	3.5	± 1.24	3.36	p<0.05
8.st.	2.26	± 1.19	7.14	p<0.001
12.st.	1.39	± 0.81	4.81	p<0.01
24.st.	0.58	± 0.56	3.70	p<0.01

**Tablo 9 :** Kontrol grubunun 5.gün Amikasin Konsantrasyonları

OLGU	ZAMAN 5. GÜN			
	Doz Öncesi	2.st.	4.st.	6.st.
E.K.	2.8	11.5	6.4	3.9
N.Y.	1.1	15	8.3	4.6
G.A.	2	19	11.5	5.6
M.G.	3.1	8.5	5.9	4.6
G.Ş.	4	15	10	5.5
N.A.	1.8	7.8	6.7	3.3
N.M.	1.9	11	5.9	4.1
HBE.	2	9.6	4.5	3.6

ZAMAN	ORTALAMA	± SD
Doz Ö.	2.33	± 0.91
2.st.	12.15	± 3.88
4.st.	7.4	± 2.35
6.st.	4.4	± 0.83

Bu grupta da 12.saatin sonunda elde edilen amikasin konsantrasyonunun, çeşitli mikroorganizmalar için uygun görülen minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinin altına indigi görüldü.

Her iki grubun, saatlere göre ortalama serum amikasin konsantrasyonlarının çizdiği egrî grafik 1 ve 2'de bu gruplara ait amikasin konsantrasyon ortalamasını gösteren egrîler ise grafik 3, 4'de gösterilmiştir. Her olguda amikasinin kişisel farklılıklar göstermesi nedeniyle ayrı ayrı çizimi has-

ta grubu için grafik 12-21'de, kontrol grubu için ise grafik 22-29'da gösterilmiştir.

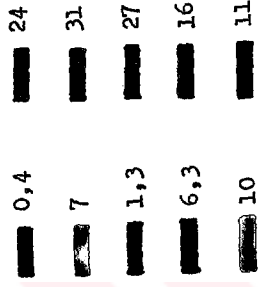
Hasta grubun 1/2. saat, 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saatlerdeki amikasin konsantrasyonları kontrol grubunun aynı zamanlardaki amikasin konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında, 1/2. ve 1.saatin dışında çok anlamlı bir farklılık gösterdi (Tablo 10) ( $p < 0.001$ ).

Kontrol grubunun tedavinin 5.günü doz öncesi ortalama amikasin konsantrasyonu  $2.33 \pm 0.91$   $\mu\text{gr/ml}$ , 2.saatte  $12.15 \pm 3.88$   $\mu\text{gr/ml}$ , 4.saatte  $7.4 \pm 2.35$   $\mu\text{gr/ml}$ , 6.saatte  $4.4 \pm 0.83$   $\mu\text{gr/ml}$  olarak bulunmuştur (Tablo 9). Beşinci güne ait ortalama amikasin konsantrasyonlarının çizdiği eğri grafik 5'de gösterilmiştir. Her olgu için de ayrıca grafik 30-37'de gösterilmiştir.

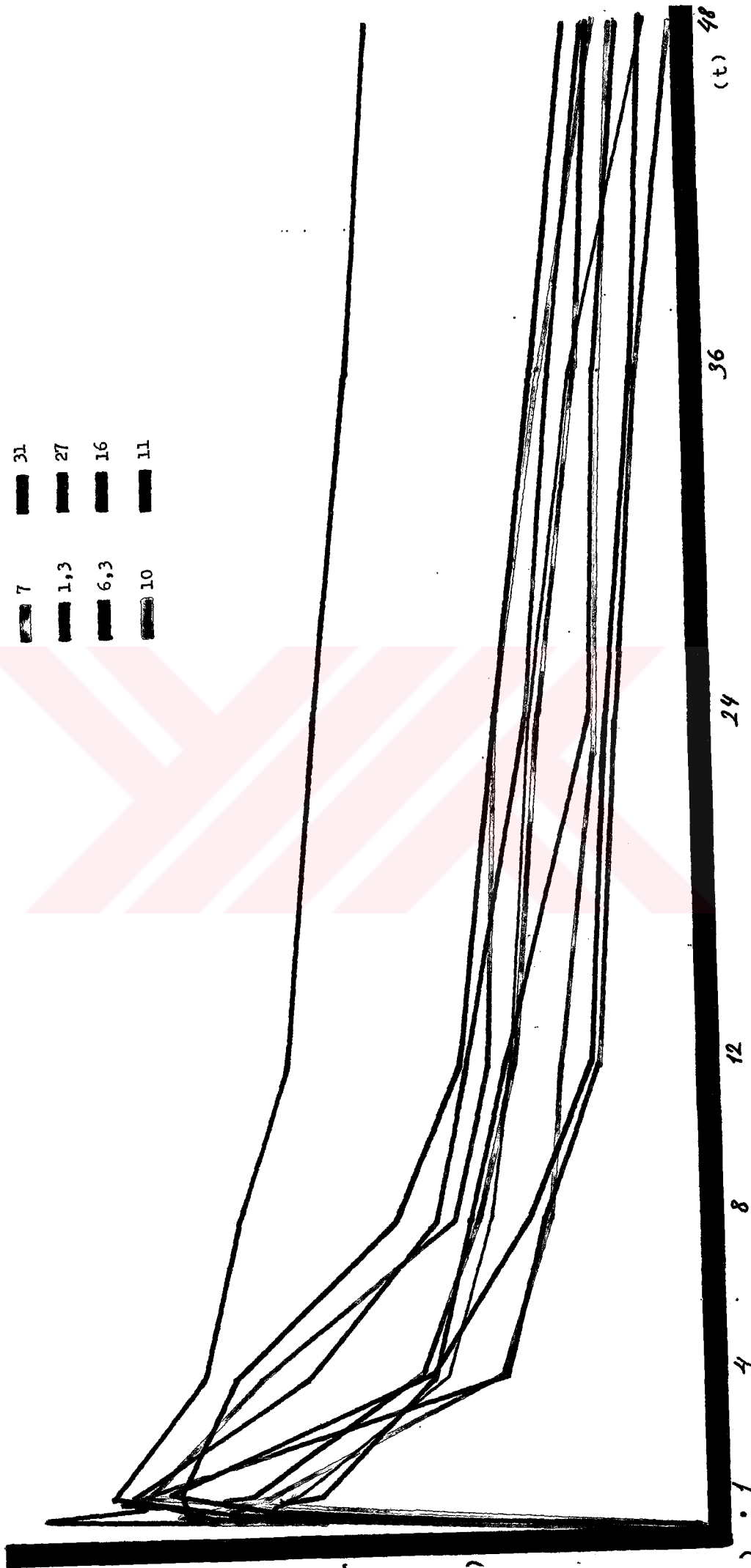
Kontrol grubunun 2.saat, 4.saat, 6.saatlerinde alınan amikasin konsantrasyonları, aynı grubun 5.gün aynı saatlerdeki amikasin konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 11) ( $p > 0.05$ ).



CCR



(µg/ml)

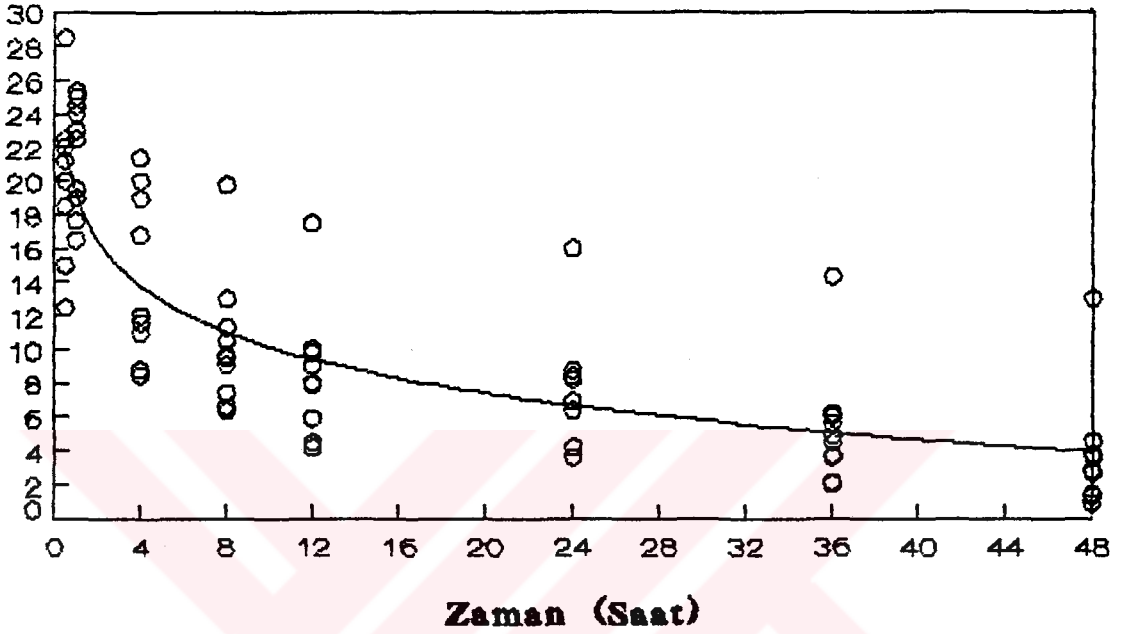


Grafik 1 : Hasta grubunun amikasin konsantrasyonu grafiği



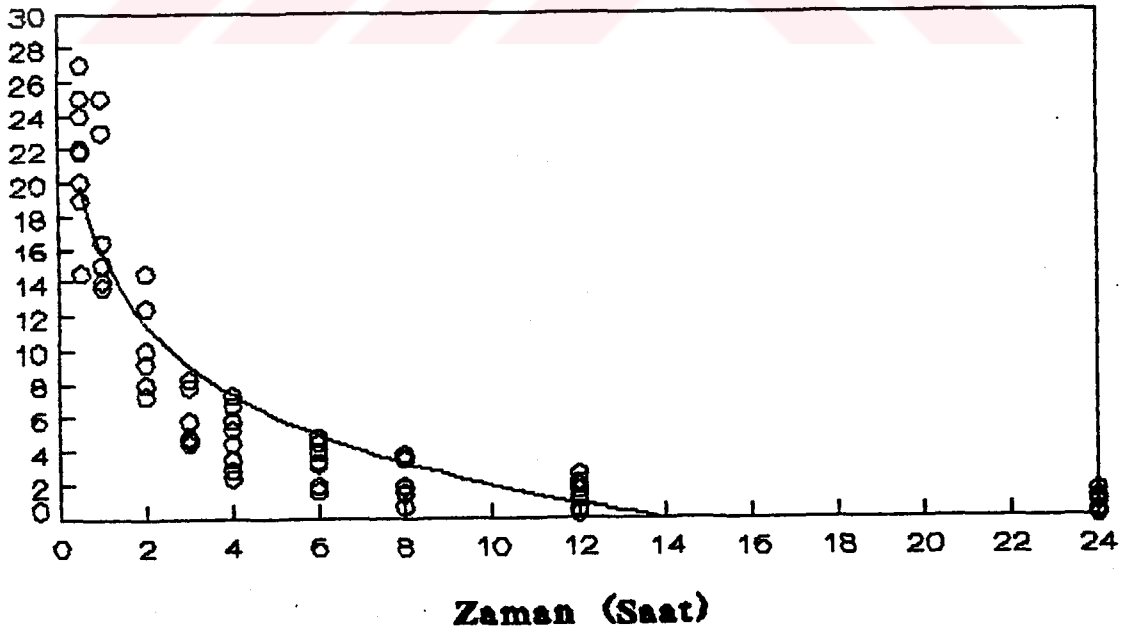
Grafik 2 : Kontrol grubunun amikasin konsantrasyonu grafiği

Amikasin Konst. (mg/ml)



**Grafik 3 :** Hasta grubunun ortalama amikasin konsantrasyon egrisi

Amikasin Konst. (mg/ml)



**Grafik 4 :** Kontrol grubunun ortalama amikasin konsantrasyon egrisi

**Tablo 10 :** Hasta grubu ile kontrol grubunun birbirine uyan saatlerde alınan amikasin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

ZAMAN	HASTA GRUBU ortalama $\pm$ SD	KONTROL GRUBU ortalama $\pm$ SD	t	p
1/2.st	20.21 $\pm$ 4.35	21.67 $\pm$ 3.89	0.74	p>0.05
1.st.	21.69 $\pm$ 3.26	18.26 $\pm$ 5.13	-1.74	p>0.05
4.st.	14.7 $\pm$ 4.77	4.79 $\pm$ 1.78	-5.18	p<0.001
8.st.	10.32 $\pm$ 3.92	2.26 $\pm$ 1.19	-6.15	p<0.001
12.st.	8.47 $\pm$ 3.75	1.39 $\pm$ 0.81	-5.8	p<0.001
24.st.	6.85 $\pm$ 3.76	0.58 $\pm$ 0.56	-5.19	p<0.001

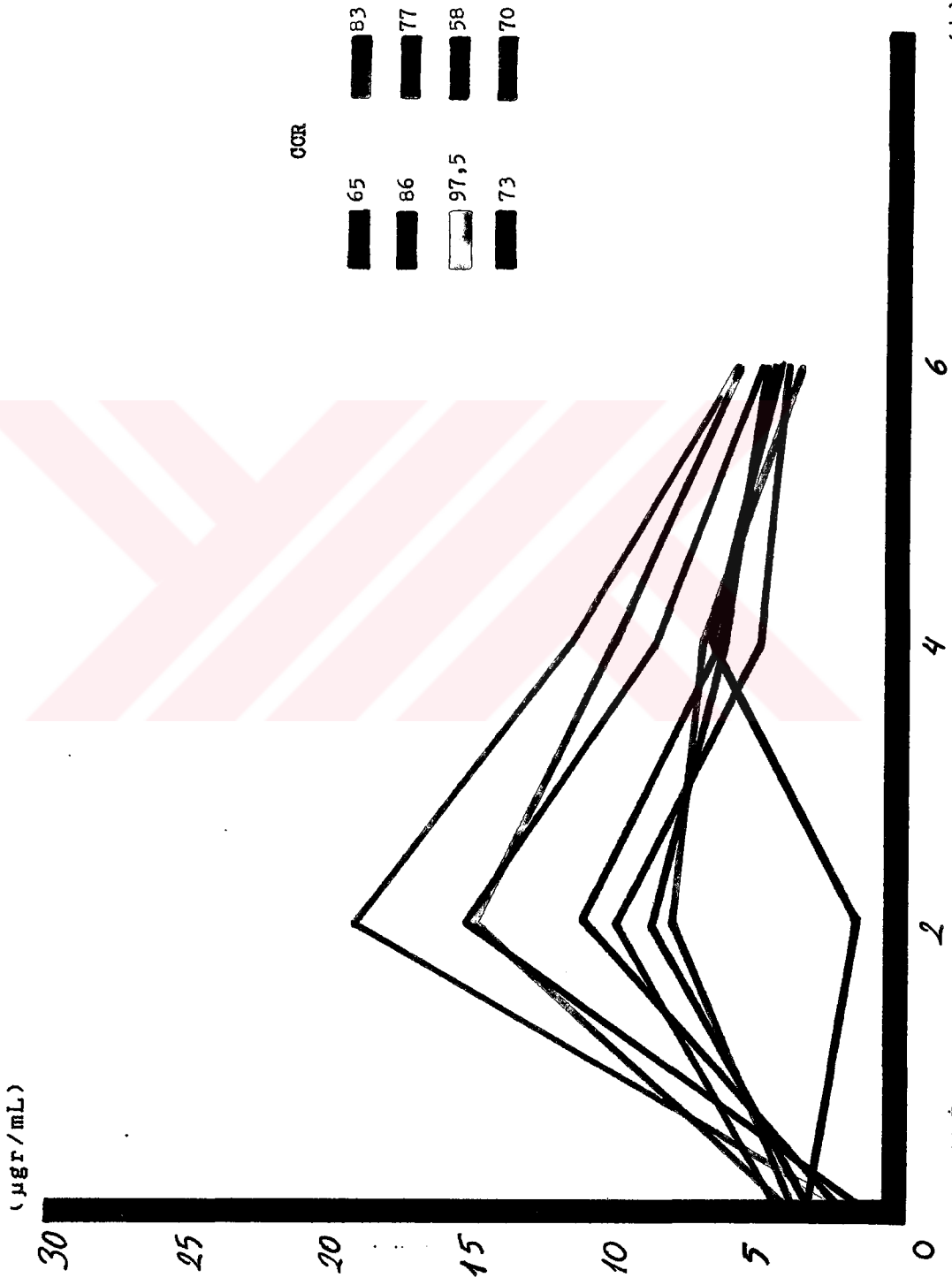


Gráfico 5 : Kontrol grubunun 5.gün amikasin konsantrasyonları (t)

**Tablo 11 :** Kontrol grubunun tedavinin 1. ve 5. gününde birbirine uyan saatlerde amikasin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

ZAMAN	1. Gün ortalama $\pm$ SD	5. Gün ortalama $\pm$ SD	t	p
2.st.	10.75 $\pm$ 2.77	12.15 $\pm$ 3.88	-0.69	p>0.05
4.st.	4.79 $\pm$ 1.78	7.4 $\pm$ 2.35	-2.19	p>0.05
6.st.	3.5 $\pm$ 1.24	4.4 $\pm$ 0.83	-1.67	p>0.05

Serum kreatinine göre değişen amikasin yarılanma zamanı ( $t_{1/2}$ ) kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda ortalama  $9.64 \pm 13.65$  saat iken böbrek fonksiyonları normal kontrol grubunda ise  $1.69 \pm 0.72$  saat olarak bulundu (Tablo 12, 13). Her olguya ait grafiksel çizim tezin sonundaki grafikler bölümünde toplu olarak 38'den 55'e kadar sıra ile verilmiştir.

Kreatinin klirensi ortalaması  $13.4 \pm 10.7$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan kronik böbrek yetersizlikli çocuklarda amikasin atılım hızı  $4.36 \pm 3.50$  (% saat) iken, ortalama kreatinin klirensi  $76.18 \pm 12.5$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan kontrol grubunda  $24.8 \pm 4.08$  (% saat) olarak bulundu (Tablo 14, 15).

Sonuç olarak serum kreatinin düzeyi ile amikasinin yarılanma zamanı arasında kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda çok anlamlı bir ilişki ( $p<0.001$ ) saptanırken, böbrek fonksiyonları normal kontrol grubunda anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Uriner sistem infeksiyonlu kontrol grubunda tedaviye başlamadan önceki serum  $\beta_2$ M ortalaması  $1.75 \pm 10.5$  mgr/dl, 5.gün  $1.4 \pm 0.66$  mgr/dl, 10.gün ise  $1.83 \pm 0.98$  mgr/dl olarak bulundu (Tablo 16). Aynı grubun idrar  $\beta_2$ M ortalaması 1.gün

168 ± 93.46 µgr/gün, 5.gün 159 ± 126.2 µ/gün, 10.gün 141 ± 67.7 µgr/gün idi (Tablo 17).

Bu grupta serum kreatini ile serum  $\beta_2$ M'lerinin 1., 5., 10. günlerdeki değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 18). Aynı olguların 1., 5. ve 10. günlerde saptanan serum kreatini ve idrar  $\beta_2$ M'i değerleri karşılaştırıldığında da yine anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 19) ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda 1-5, 1-10, 5-10'uncu günler arasındaki süreçte ölçülen serum kreatini ve serum  $\beta_2$ M'nin istatistiki değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 20) ( $p>0.05$ ).

**Tablo 12 :** Hasta grubunda amikasin yarılanma zamanı

DLGU	Serum kreatini (mgr/dl)	Ami. yarılanma zamanı (t <sub>1/2</sub> saat)
A.Ç.	8	50
D.N.	1.99	7.2
H.B.	1.29	7.1
H.G.	4.6	10.1
D.S.	2.84	2.9
Y.A.	1.45	4.1
H.A.	1.26	3.2
Ş.A.	1.53	2.1
M.Ç.	2.23	5
K.Ş.	1.05	4.7

Ortalama: 2.62 9.64

SD: ± 2.16 ± 13.65

**Tablo 13 :** Kontrol grubunda amikasin yarılanma zamanı

OLGU	Serum kreatini (mgr/dl)	Ami. yarılanma zamanı (t <sub>1/2</sub> saat)
E.K.	0.85	1.2
N.Y.	0.55	1.7
G.A.	0.30	1.2
M.G.	0.48	2
G.Ş.	0.25	3.3
N.A.	0.33	3.3
N.M.	0.46	1.1
HBE.	0.36	1.3

Ortalama: 0.44 1.69  
SD: ± 0.19 ± 0.72

**Tablo 14 :** Hasta grubunda amikasin atılım hızı

OLGU	Kreatinin Klirensi (ml/dak/1.73)	Amik. Atılım Hızı (% saat)
A.Ç.	0.4	0.13
D.N.	7	2.28
H.B.	1.3	0.42
H.G.	6.3	2.05
D.S.	10	3.26
Y.A.	24	7.82
A.A.	31	10.10
Ş.A.	27	8.80
M.Ç.	16	5.23
K.Ş.	11	3.58

Ortalama: 13.4 4.36  
SD: ± 10.7 ± 3.50



**Tablo 15 :** Kontrol grubunda amikasin atılım hızı

OLGU	Kretinin Klirensi (ml/dak/1.73)	Amik. Atılım Hızı (% saat)
E.K.	65	21.2
N.Y.	86	28
G.A.	97.5	31.8
M.G.	73	23.8
G.Ş.	83	27
N.A.	77	25.1
N.M.	58	18.9
HBE.	70	22.8

Ortalama: 76.18 24.8  
SD:  $\pm$  12.5  $\pm$  4.08

**Tablo 16 :** Kontrol grubunda tedavinin 1., 5. ve 10. günü serum  $\beta_2$ M düzeyleri (Normal : 1.8 mg/dl)

OLGU	1. Gün	5. Gün	10. Gün
E.K.	0.8	2.2	2.2
N.Y.	1.2	1	1.3
G.A.	2.1	2	2.1
M.G.	4.1	1	1.1
G.Ş.	0.8	0.9	1
N.A.	1.6	2.3	4
N.M.	1.6	0.6	1.8
HBE.	1.8	1.2	1.2

**Ortalama** **SD**  
1. Gün 1.75  $\pm$  1.05  
5. Gün 1.4  $\pm$  0.66  
10.Gün 1.83  $\pm$  0.98

**Tablo 17 :** Kontrol grubunda tedavinin 1., 5. ve 10. günü idrar  $\beta_2$ M düzeyleri (Normal  $\leq 370$   $\mu\text{g/gün}$ )

OLGU	1. Gün	5. Gün	10. Gün
E.K.	250	70	230
N.Y.	200	100	100
G.A.	200	340	100
M.G.	50	125	110
G.Ş.	100	100	100
N.A.	44	24	78
N.M.	300	370	260
HBE.	200	150	150

	<u>Ortalama</u>	<u>SD</u>
1. Gün	168	$\pm 93.46$
5. Gün	159.8	$\pm 126.2$
10. Gün	141	$\pm 67.7$

**Tablo 18 :** Kontrol grubunda aynı günlerde alınan serum kreatinini ile serum  $\beta_2$ M ilişkisi

OLGU	Serum kreatinini			Serum $\beta_2$ mikroglobulini		
	1. Gün	5. Gün	10. Gün	1. Gün	5. Gün	10. Gün
E. K.	0.85	0.46	0.52	0.8	2.2	2.2
N. Y.	0.55	0.36	0.33	1.2	1	1.3
G. A.	0.30	0.30	0.42	2.1	2	2.1
M. G.	0.48	0.38	0.38	4.1	1	1.1
G. Ş.	0.25	0.43	0.36	0.8	0.9	1
N. A.	0.33	0.50	0.34	1.6	2.3	4
N. M.	0.46	0.73	0.82	1.6	0.6	1.8
HBE.	0.38	0.42	0.40	1.8	1.1	1.2

1. Gün  $r=-0.15$   $p>0.01$   
5. Gün  $r=-0.29$   $p>0.01$   
10. Gün  $r= 0$   $p>0.01$

**Tablo 19 :** Kontrol grubunda aynı günlerde alınan serum kreatinini ile idrar  $\beta_2$ M ilişkisi

DLGU	Serum kreatinini			İdrar $\beta_2$ mikroglobulini		
	1. Gün	5. Gün	10. Gün	1. Gün	5. Gün	10. Gün
E. K.	0.85	0.46	0.52	250	70	230
N. Y.	0.55	0.36	0.33	200	100	100
G. A.	0.30	0.30	0.42	200	340	100
M. G.	0.48	0.38	0.38	50	125	110
G. Ş.	0.25	0.43	0.36	100	100	100
N. A.	0.33	0.50	0.34	44	24	78
N. M.	0.46	0.73	0.82	300	370	260
HBE.	0.38	0.42	0.40	200	150	150

1. Gün  $r = 0.44$   $p > 0.05$   
5. Gün  $r = 0.29$   $p > 0.05$   
10. Gün  $r = 0.38$   $p > 0.05$

**Tablo 20 :** Kontrol grubunda tedavinin 1., 5., 10. günlerinde alınan serum kreatinini serum  $\beta_2$ M ve idrar  $\beta_2$ M değerlerinin ilişkisi

ZAMAN	SERUM KREATİNİ	SERUM $\beta_2$ MIKRO.	İDRAR $\beta_2$ MIKRO.
1. gün-5. gün	$t = 0.03$ $p > 0.05$	$t = 0.77$ $p > 0.05$	$t = 0.22$ $p > 0.05$
1. gün-10. gün	$t = 0.05$ $p > 0.05$	$t = 0.16$ $p > 0.05$	$t = 1.32$ $p > 0.05$
5. gün-10. gün	$t = 0.04$ $p > 0.05$	$t = 2.00$ $p > 0.05$	$t = 0.46$ $p > 0.05$

Aminoglikozid ototoksisitesinin erken bir belirtisi olan yüksek frekanslı seslere işitmenin azalmasını saptamak amacıyla amikasin tedavisi gören Üriner sistem enfeksiyonlu kontrol grubuna tedaviye başlamadan, tedavinin 5. günü ve tedavinin sona erdiği 10.gün odyometrik muayene yaptırıldı. İstanbul Tıp Fakültesi K.B.B. kliniğinde odyometrik muayeneleri gerçekleştirilen hastaların hiçbirinde patolojik bulguya rastlanmadı.



- TARTIŞMA -

Amikasin özellikle gr (-) enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. Vücutta metabolize olmadan aktif biçimde idrarla atılır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aminoglikozidlerin kullanımı başta nefrotoksik ve ototoksik etkileri yönünden sınırlıdır.

Martin ve arkadaşları böbrek fonksiyonları normal 6 hasta ile kronik böbrek yetersizliği olan 10 hastaya 7.5 mgr/kg tek doz IM amikasin vermişler, her iki grupta da amikasinin serum zirve konsantrasyonu bakımından anlamlı bir fark bulamamışlardır. IM injeksiyondan 1-4 saat sonra serum zirve konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Her iki grup için de bu değer ortalama  $28.7 \pm 4.7$   $\mu$ gr/ml olarak bulunmuştur. Böbrek fonksiyonları normal kişilerde 26.3  $\mu$ gr/ml değişik derecede böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda ise ortalama 30.1  $\mu$ gr/ml olarak saptanmıştır (34).

Çalışmamıza alınan böbrek fonksiyonları normal üriner sistem enfeksiyonlu 8 çocuk ile kronik böbrek yetersizliği olan 10 çocuğa 7.5 mgr/kg/IM amikasin sülfat injeksiyonundan 30-60 dakika sonra her 2 grupta da serum zirve konsantrasyonuna ulaşıldı. Bu değerlerin ortalaması her iki grup için  $20.4 \pm 1.62$   $\mu$ gr/ml olarak bulundu. Böbrek fonksiyonları normal kişilerde zirve konsantrasyonu  $19.9 \pm 3.1$   $\mu$ gr/ml, böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda ise  $20.9 \pm 4.2$   $\mu$ gr/ml idi.

Bizim sonuçlarımız Clark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya uygunluk göstermektedir. Clark ve arkadaşları 7.5 mgr/kg tek doz amikasin, IM verdikten 1/2 saat sonra 20 µgr/ml'lik bir zirve konsantrasyonu elde etmişlerdir. Cabana ve Taggart da aynı serum zirve konsantrasyonunu kanamisin ve amikasinde yeniden göstermişlerdir (7, 8).

Riff ve Jackson da normal ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda gentamisin verilmesinden sonra serum zirve seviyesinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Serum zirve konsantrasyonu yönünden bu sonuçlar çalışmamıza uygunluk göstermektedir.

Bechtol ve arkadaşları ile Kurt Naber ve arkadaşlarına ait iki benzer çalışmada üremik hastalarda tobramisin için serum zirve konsantrasyonuna böbrek fonksiyonları normal hastalarda olduğu gibi 1 saatte erişilmiş, normal kişilerde aynı şartlarda maksimum konsantrasyon daha yüksek bulunmuştur (4, 28).

Aminoglikozidlerin kullanıldığı klinik durumlarda böbrek yetmezliği olasılığının nispeten yüksek bulunması bu ilaçların eliminasyonunun sadece böbreklerden olması, plazmadaki terapötik konsantrasyonları ile toksik konsantrasyonları arasındaki aralığın dar olması ve nefrotoksik etkilerinin bulunması nedeniyle aminoglikozidlerin dozlarının ayarlanması pratik yönden de önemli ve duyarlı olunması gereken bir konudur.

Böbrek yetmezliği durumunda aminoglikozid antibiyotiklerin dozunun veya doz aralığının değiştirilmesi suretiyle

yapılan doz ayarlanması hastada ölçülen serum kreatin düzeyi ve kreatinin klirensine dayanarak yapılır.

Böbrek fonksiyonları normal olan kimselerde çeşitli aminoglikozid antibiyotiklerin serumda yarılanma süreleri yaklaşık olarak aynıdır. Böbrek yetmezliğinin derecesi ile orantılı olarak serumdaki yarılanma zamanı uzar. Normallerde 2-3 saat arasında değişen serum yarılanma zamanı ( $t_{1/2}$ ) üremik hastalarda normalin 30-40 katına kadar çıkabilmektedir.

Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ortalama kreatinin klirensi 80 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan böbrek fonksiyonları normal hastalarda amikasin yarılanma zamanı ( $t_{1/2}$ ) 2.07 ± 0.24 st, amikasin atılım hızı (ERC) 33.7% ± 3.5% arasında değişirken kreatinin klirensi 2.2-65 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda amikasin yarılanma zamanı 3.59 saatten 82 saate kadar değişmiş ve amikasin atılım hızı ise 23.6%'den 0.845%'ye kadar uzamıştır (34).

Böbrek fonksiyonları normal ve bozulmuş hastalarda amikasin yarılanma zamanı ile serum kreatin miktarı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Farmakokinetik özellikleri bakımından kanamisinine de çok benzerliği sebebiyle aynı ilişki bu aminoglikozide de görülmektedir (6).

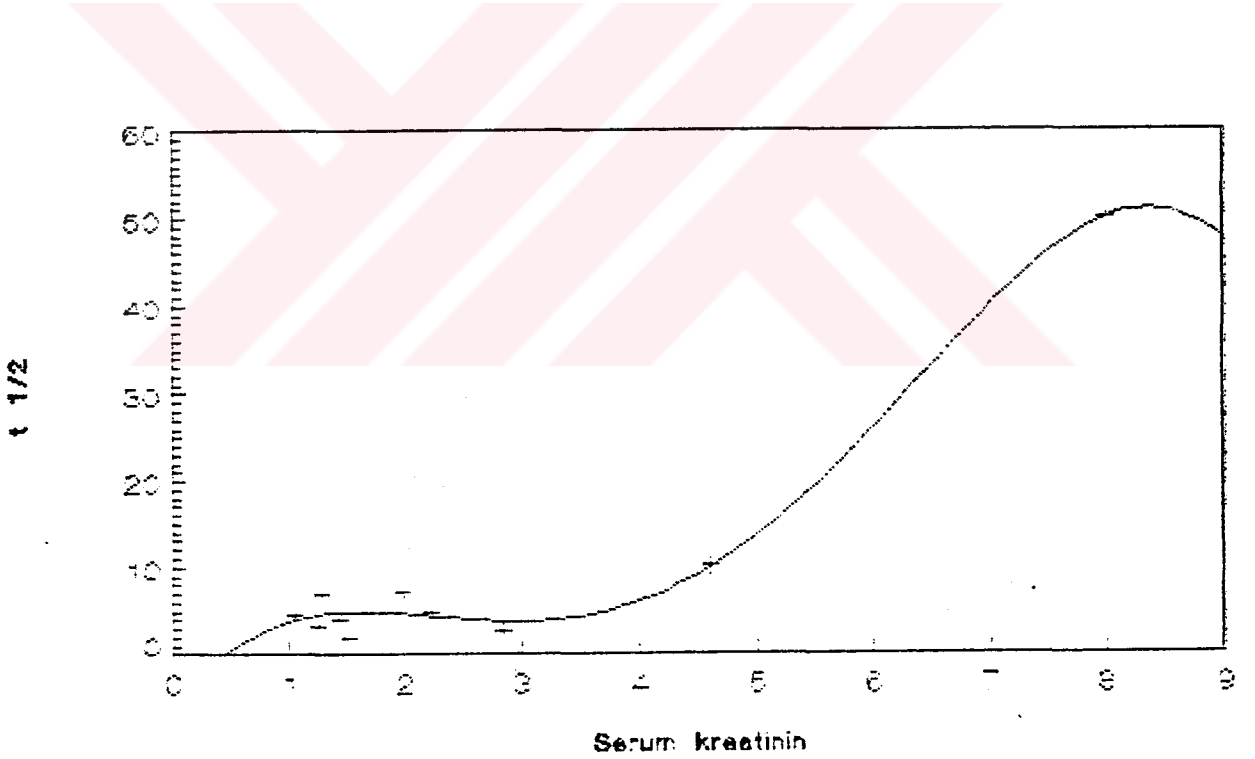
Clark ve arkadaşları her iki ilacın normal insanlarda karşılıklı kullanımında benzer sonuçlar elde etmişlerdir (8).

Bizim çalışmamızda ortalama serum kreatin konsantrasyonu 2.62 ± 2.16 mgr/dl olan kronik böbrek yetersizlikli hastalarda amikasin yarılanma zamanı 9.64 ± 13.65 saat iken, ortalama serum kreatin konsantrasyonu 0.44 ± 0.19 mgr/dl olan

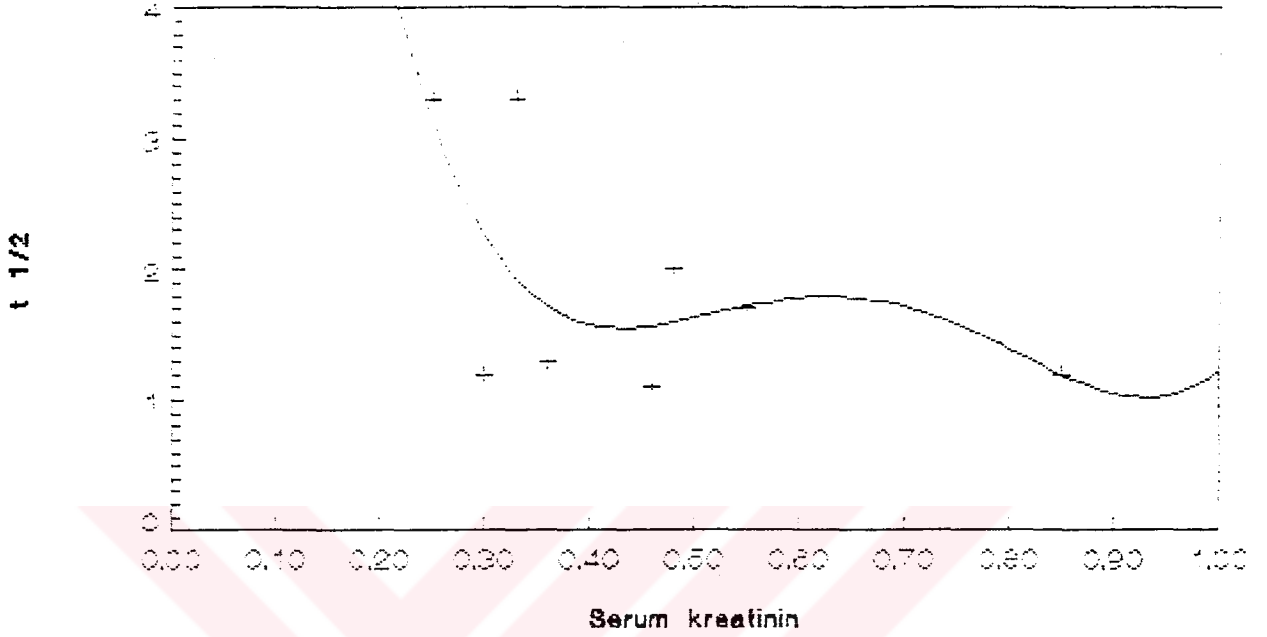


böbrek fonksiyonları normal hastalarda amikasin yarılanma zamanı  $1.69 \pm 0.72$  saat olarak saptanmıştır.

Grafik 6 ve 7 her iki grupta da serum kreatinin konsantrasyonu ile amikasin yarılanma zamanı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Böbrek fonksiyonu normal hastalarda serum kreatinin konsantrasyonu ile amikasin yarılanma zamanı arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken ( $p>0.05$ ), böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda serum kreatinin konsantrasyonu ile yarılanma zamanı arasında da çok anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ).



**Grafik 6:** Hasta grubunda amikasin yarılanma zamanı

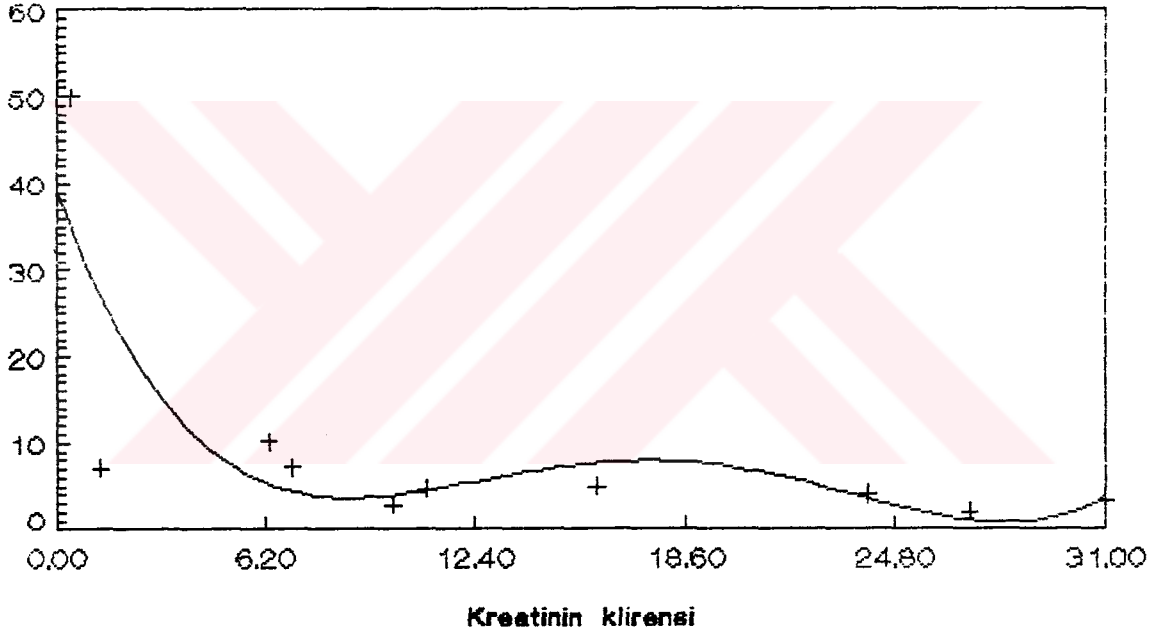


Martin, Clark ve arkadaşları her iki grup hastada da (böbrek fonksiyonları normal ve kronik böbrek yetersizlikli hastalarda) serum kreatinin düzeyi ile yarılanma süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, bizim araştırmamızda anlamlılık yalnızca böbrek fonksiyonları bozuk gruptaki hastaları içeren çalışmada saptanmıştır. Çalışmamızda dikkati çeken bir konu da böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda serum kreatinin düzeyi belirli bir eşik değere ulaştıktan sonra, yarılanma zamanının anlamlı bir şekilde kreatin düzeyi artmasıyla birlikte uzamasıdır.

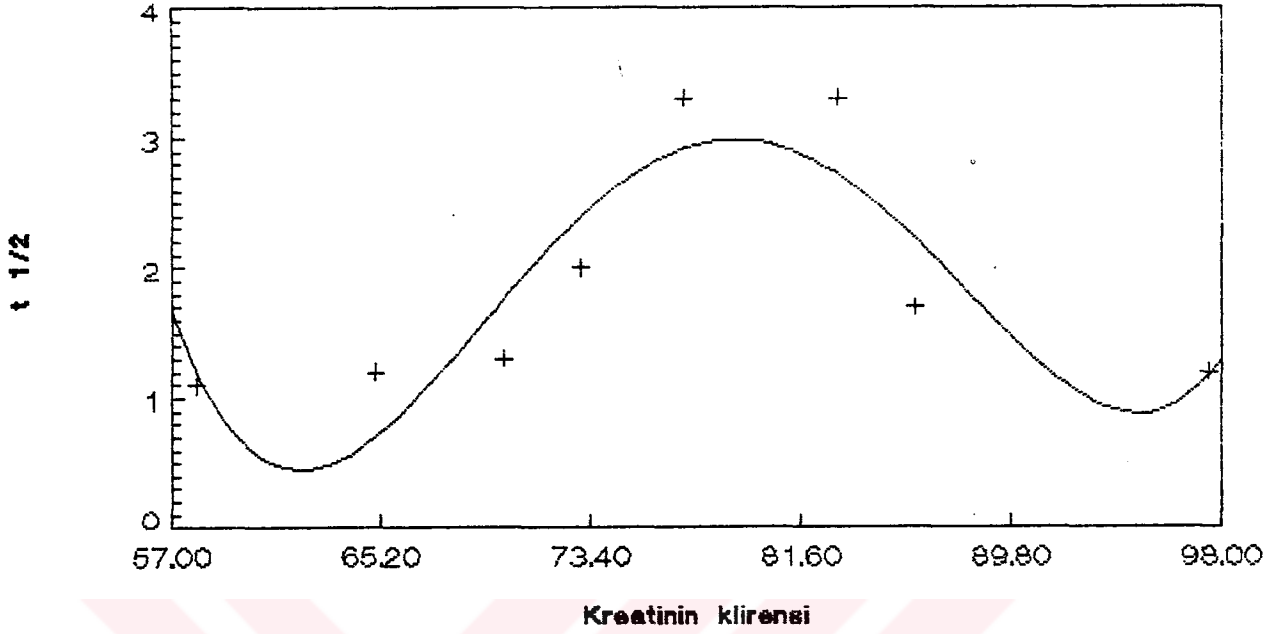
Kreatinin klirensine bağlı olarak değişen amikasin yarılanma zamanı parametre kabul edildiğinde, her iki grup has-

tada da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Her iki grup için de ( $p < 0.05$ )'dir.

Grafik 8 ve 9 böbrek fonksiyonları bozulmuş ve normal hastalarda kreatinin klirensine bağlı amikasin yarılanma zamanını göstermektedir. Grafik 8 ve 9 şekilsel olarak göstermektedir ki, bu sonuçlar da kaynak bilgisiyle uyumludur.



**Grafik 8:** Kronik böbrek yetmezliğinde çocuklarda kreatinin klirensine bağlı amikasin yarılanma zamanı

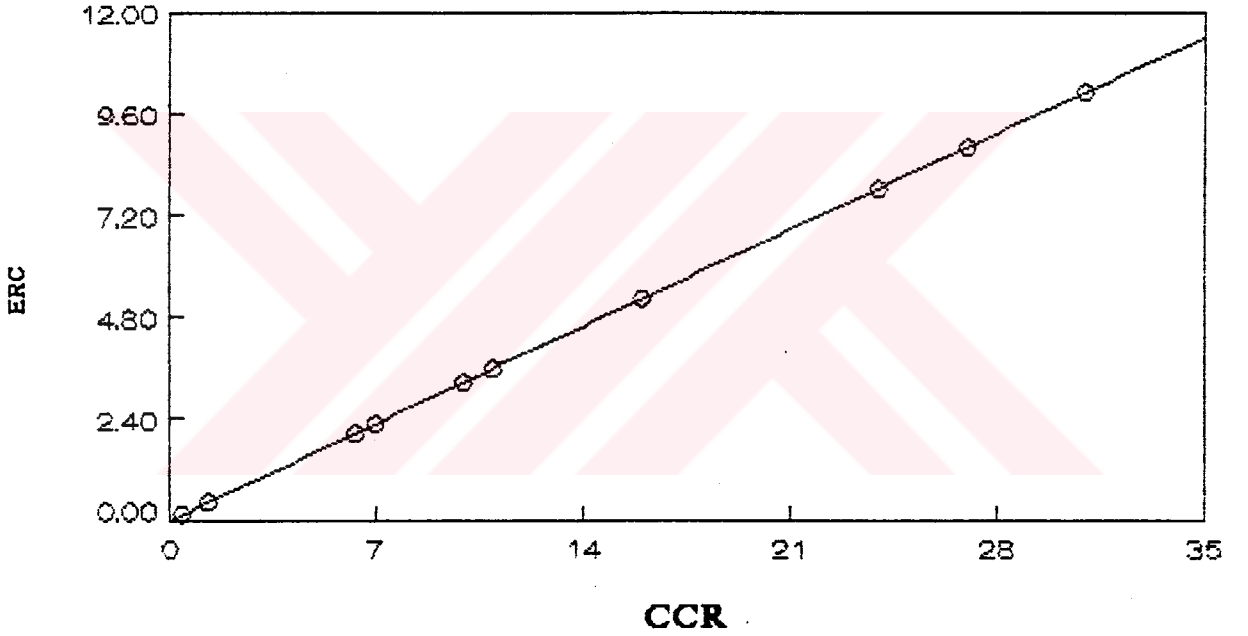


**Grafik 9:** Kontrol grubunda kreatinin klirensine bağlı amikasin yarılanma zamanı

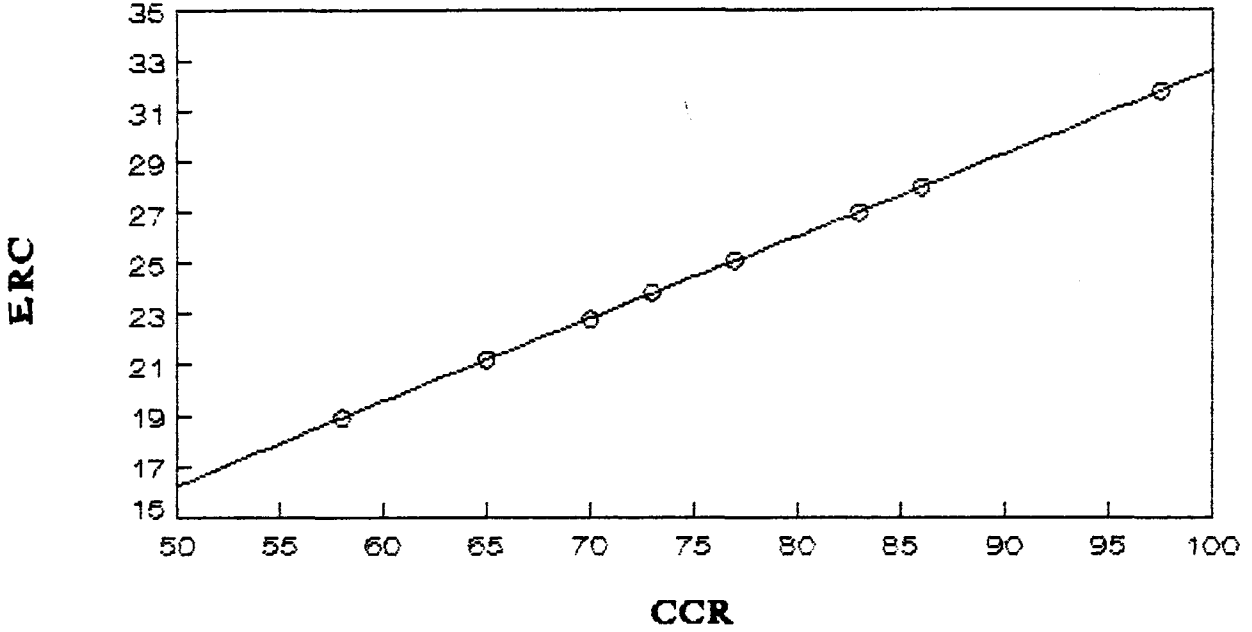
Çalışmamızda ortalama kreatinin klirensi  $13.4 \pm 10.07$  ml/dak/ $1.73 \text{ m}^2$  olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda amikasin atılım hızı  $4.36 \pm 3.50$  saat iken ortalama kreatinin klirensi  $76.18 \pm 12.5$  ml/dak/ $1.73 \text{ m}^2$  olan böbrek fonksiyonları normal üriner sistem enfeksiyonlu çocuklarda  $24.8 \pm 4.08$  saat olarak bulunmuştur.

Kreatinin klirensi ile amikasin atılım hızı arasında her iki çalışma grubunda da çok anlamlı bir ilişki bulduk ( $p < 0.001$ ). Her iki gruptaki bu lineer ilişki grafik 10 ve 11'de gösterilmiştir. Bulgular kaynak verilerine tam olarak uymaktadır.

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda amikasinin toksik dozlarda birikmeden tedavi edici serum düzeyine erişebilmesi için serum kreatin düzeyi ve kreatinin klirensinin takibi ile böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli, doz öncesi değerleri saptanmalı ve buna göre amikasin dozu ayarlanmalıdır.



**Grafik 10:** Hasta grubunda kreatinin klirensi ile amikasinin atılım hızı arasındaki ilişki



**Grafik 11:** Kontrol grubunda kreatinin klirensi ile amikasin atılım hızı arasındaki ilişki

Aminoglikozidlerin nefrotoksisitesi proksimal tubuluslara özeldir. Özellikle tubulo-interstisyel hastalıklarda idrar  $\beta_2$  mikroglobulinin artışı, serum kreatin artışından önce gelen bir bulgudur (19, 24, 45).

Wibell, bir grup böbrek hastasındaki serum  $\beta_2$ M seviyesi ile GFR arasındaki ilişkiyi araştıran ilk kişidir. Serum  $\beta_2$ M ve kreatin seviyeleri GFR ile çok yakın fakat ters orantılı olarak ilişkilidir. Serum  $\beta_2$ M. böbreklere bağlı olmayan etkilerden kreatine göre daha az etkilenir. Ayrıca serum  $\beta_2$ M seviyesi, GFR'un daha açık ve daha hassas göstergesidir (5).

Trollfors, bulaşıcı hastalıkları olup aminoglikozid alan hastaların serum, idrar, kreatin ve kreatinin klirenslerinin

simultane ölçümlerini alarak inceledi. Wibell'in elde ettiği verilerle de uyumlu olarak GFR'un hafif azaldığı durumlarda  $\beta_2M$ , kreatinden daha sık yükseliyordu. Bütün bu çalışmalar  $\beta_2M$  seviyesinin GFR'daki küçük değişikliklerin serum kreatin seviyesinden daha iyi test edebileceğine göstermiştir. GFR'ları yavaşlamış olan 12 hastadan 2'si yanıtıcı negatif serum kreatin değerleri vermesine rağmen serum  $\beta_2M$  seviyesinde hiç yanıtıcı düşük değerler bulunmamıştır (5).

Aminoglikozid alınımından sonra ilk 72 saat içinde idrar  $\beta_2M$  seviyesinde bir artış saptanır. Bunu yaklaşık 5-7 gün içinde serum kreatin artışı izler (24, 55).

Bizim çalışmamızda 15 mgr/kg/24 saat IM olarak amikasin sülfat verdiğimiz böbrek fonksiyonları normal çocuklarda simultan olarak aldığımız serum kreatin, serum  $\beta_2M$  ve 24 saatlik idrardaki  $\beta_2M$  değerlerinde bir artış gözlenmedi. Aynı gruptan 1. gün - 5. gün, 1. gün - 10. gün, 5. gün - 10. gün arasında yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanamadı (Tablo 18) ( $p>0.05$ ).

Stephen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da amikasin tedavisi gören ve bazal serum kreatinin seviyesi 1-4 mgr/dl olan hastaların yaklaşık %50'sinde tedavinin 5. gününde serum kreatin seviyesinde bir artma gözlenmiştir (50).

Yine Schentag ve arkadaşlarının 21 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bazal serum kreatin seviyesi 2 mgr/dl üzerinde ve amikasin için uygulama öncesi doz konsantrasyonu 10.0  $\mu\text{gr/ml}$  olan 6 hastanın 5'inde serum kreatin artışı henüz olmadan  $\beta_2M$  artışını saptamışlardır (24).

Bizim hastalarımızda nefrotoksisite ve ototoksisite görmememizin nedenini bazal serum kreatinin seviyesinin düşük olmasına, doz öncesi serum amikasin konsantrasyonunun yetersiz kalmasına ve daha önce aminoglikozid tedavisi almamış olmalarına bağlayabiliriz. Buna karşılık böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda nefrotoksisite ve ototoksisite riskinden korunmak ve etkin bir tedavi yapmak için mutlaka doz nomogramları yapılması gerektiği bir kez daha gösterilmiştir.





- ÖZET -

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nefroloji polikliniginden izlenen kronik böbrek yetersizlikli 10 hasta ile, genel poliklinige üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle başvurmuş böbrek fonksiyonları normal 8 hasta çalışma kapsamına alınarak amikasinin nefrotoksisitesi, ototoksisitesi, atılımı yarılanma zamanı incelenmiş ve amikasin tedavisinin doz, doz aralıkları, toksisitenin erken belirtileri gibi parametreleri araştırılmıştır.

Hasta grubunu oluşturan 5'i kız, 5'i erkek kronik böbrek yetersizlikli 10 olgunun yaş ortalaması  $11.43 \pm 3.61$  yaş, kontrol grubu olarak aldığımız 6'sı kız, 2'si erkek üriner sistem enfeksiyonlu 8 çocuğun yaş ortalaması ise  $8.2 \pm 2.8$  yaş idi.

Kronik böbrek yetersizliği olan olgularda amikasin sülfatın 7.5 mg/kg/tek doz IM injeksiyonundan sonra 0-1/2-1-4-8-12-24-36-48. saatlerdeki kan örneklerinde amikasin konsantrasyonları incelendi. İdrar kültürü sonuçlarına göre amikasin duyarlılığı saptanan üriner sistem enfeksiyonlu 8 çocukta ise, 7.5 mg/kg/12 saat arayla IM amikasin sülfat injeksiyonundan sonra 0-1/2-1-2-3-4-6-8-12-24. saatlerde ve tedavinin 5. günü doz öncesi ile enjeksiyonu takip eden 2-4-6. saatlerde alınan kan örneklerinde amikasin konsantrasyonları

araştırıldı. Alınan serum örneklerinde serum amikasin konsantrasyonları radioimmünoassay metoduyla ölçüldü.

Çalışmanın sonucunda her iki grupta da amikasinin serum zirve konsantrasyonu bakımından bir fark olmadığı, yaklaşık 30-60 dakika içerisinde serumda en yüksek konsantrasyona ulaşıldığı görüldü.

Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda yarılanma zamanı ile serum kreatin düzeyi arasında çok anlamlı bir ilişki bulunurken, böbrek fonksiyonları normal üriner sistem enfeksiyonlu olgularda amikasin yarılanma zamanı ile serum kreatin düzeyi arasında anlamlı sayılabilecek bir ilişki saptanamadı.

Amikasin nefrotoksisitesinin en erken belirtisi olan idrarda  $\beta_2$ M artışı, aminoglikozid kullandığımız normal olguların hiç birinde gözlenmedi.

Amikasinin kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda da nefro ve ototoksisiteye sebep olmadan etkili bir şekilde kullanılabilmesi için her doz öncesinde serum düzeyinin saptanması, kreatinin klirensi, serum kreatin düzeyi ve doz intervalleri gibi parametrelere dayalı doz nomogramlarının yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

**KAYNAKLAR**

- 1- Alan, R. Sinaiko, M.D., Thomas P.Green, M.D: Principles of drug therapy in children with ESRD. End stage renal disease in children. Sounders comp. 1984
- 2- Alexander Z.Lane, M.D., Ph. D. Grace E. Wright M.A., Donald C. Blair, M.D.; Ototoxicity and Nephrotoxicity of Amikacin. The American Journal of Medicine vol. 62 pp: 911-918 June 1977
- 3- Angela M. Ristuccia and Burke A. Cunko; An Overview of Amikacin. Therapeutic Drug Monitoring 7: 12-25 1985 Raven Press, Newyork
- 4- Bechtol L.D., Black H.R.: Tobramycin in renal impairment. The American Journal of the Medical Sciences. Vol. 269 (3) 317-321
- 5- Beta-2-Mikroglobulin : In renal and urological disease. Pharmacia Diagnostic A.B UPPSALA.
- 6- Burton M. Orme., and Ralph E. Cutler, M.D., F.A.C.P: The relationship between kanamycin pharmacokinetic: Distribution and renal function. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 4 No:4 pp: 543-549
- 7- Cabana, B.E. and Taggart, J.G.: Comparative pharmacokinetics of BB-K<sub>2</sub> and kanamycin in dogs and humans. Anti-microb Agents Chem other. 3: 478-483 (1973)

- 8- Clark, J.T.; Ubke, R.D.; Regamey, C., and Kirby, W.M.M.: Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin. Clin. Pharmac. Ther. 16: 610-616 (1974)
- 9- Chan R.A, M.D., E. Jack Benner, M.D., F.A.C.P and P.D. Hoepflich, M.D. F.A.C.P: Gentamicine Therapy in renal failure : A nomogram for dosage. Annals of Internal Medicine. 76: 773-778, 1972
- 10- Cutler, R.E. and Orme, B.M.: Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life. J. Am. Med. Ass. 209: 539-542 (1969)
- 11- Colak, H., Dönmez, T.: Serum ve idrarda Amikacin miktarının radioimmünassay yöntemi ile saptanması. Türk Uroloji Dergisi. Cilt: 14. Say. 1 (1988)
- 12- Coat-A-Count : Amikacin . Diagnostic Products Corporation.
- 13- Crag R. Smith, M.D., Kenneth L. Baughman, M.D., Corwin Q. Edwards, M.D., John F. Rogers, M.D., and Paul S. Lietman, M.D., Ph. D. Controlled comparison of amikacin and gentamisin
- 14- Curtis A. Sheldon, M.D., and Ricardo Gonzales, M.D: Differentiation of upper and Lower urinary tract infectious: How and When ? Medical Clinics of North America. Vol: 68 No 2 March 1984
- 15- Dettli, L., P, Spring, R. Uabersang.: Drug dosage in patients with impaired renal function. Pharmacological and clinical significance of pharmacokinetics.

- 16- Edward. R, Barnhart : Amiklin. Physicians Desk Reference  
41 EDT 1987.
- 17- Erek. E, Nefroloji
- 18- Felix, A. Sarubbi., Sr., M.D., and J. Heyward Hull,  
M.S.: Chapel Hill North Carolina. Amikacin Serum concen-  
trations: Prediction of levels and dosage quidelines.  
Annals of Internal Medicine 89 (Part 1): 612-618 1978
- 19- Gideon Koren, M.D., Julia Klein, M.Sc., Stuart M.  
Macleod, M.D., Ph.D.: The dissociation between aminogly-  
coside serum concentrations and nephrotoxicity. Life  
Sciences, vol. 43 pp. 1817-1823-1988
- 20- Guyton, A.C: Textbook of Medical Physiology.
- 21- Henrik Sardeman, M.D., Eigik F. Hvidberg, Hamme Colding,  
M.D., Jorn Hendel, M.D., Jens P. Kampmann, M.D., and  
Rene Vezlgaard, M.D: Kinetics and dose calculations of  
amikacin in the newborn. Clinical Pharmacology and The-  
rapeutics Vol.20, No:1 pp: 59-66 July 1976
- 22- Höffler, D., P. Koeppe, and H. G. Demers: Pharmacokine-  
tics of amikacin for treatment of urinary tract infec-  
tious in patients with reduced renal function. The  
Journal of Infectious Diseases. Vol. 134 suppl. November  
1976 pp: 369-373
- 23- Jacques Plantier, Arden W. Forrey, Michelle A. O'Neill,  
Andrew D. Blair, T. Graham Cristopher, and Ralph E.  
Cutler: Pharmacokinetics of amikacin in patients with  
normal or impaired renal function: Radioenzymatic Ace-  
tylation Assay. The Journal of Infectious Diseases.  
Vol: 134, supp. November 1976 pp: 323-330

- 24- Jerome J. Schentag, Tamara A. Sutfin, Martin E. Plaut and William J. Jusko : Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary beta-2 mikroglobulin. Journal of Medicine vol. 9, No. 3 , pp: 201-208 1978
- 25- John T. Clarke, M.D., Robert D.Libke, M.D., Claude Regamen, M.D., and William M.M. Kirby, M.D.: Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 15, No. 6 pp: 610-616
- 26- Kafetzis, D.A., C.A. Sinaniotis, C.S. Papadatos and J. Kosmidis: Pharmacokinetics of amikacin in infants and pre-school children. Acta Paediatr Scand 68: 419-422, 1979
- 27- Kayaalp Oguz : Aminoglikozidler. Klinik Farmakoloji cilt III. 1988 sayfa: 652-672
- 28- Kurt G. Naber, Silvia R. Westenfelder, and Paul O. Madsen: Pharmacokinetics of the aminoglycoside antibiotic Tobramycin in humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Apr. 1973 p. 469-473
- 29- Leroy, A, G. Humbert, G. Oksenhendler and J. P. Filhastre: Pharmacokinetics of aminoglycosides in subjects with normal and impaires renal function. Antibiotics Chemother Vol.25, pp: 163-180 (1978).
- 30- Lorber, R: Clinical comparative trials of aminoglycosides. The A.M. Journal of Medicine Vol. 79 July 15- 1988
- 31- Lum, M., Todd, K., O'Brein, D.: Pediatric Diagnosis and Treatment. (1987)

- 32- Madhavan, T, K. Yaremchuk, N. Levin O. Pohlod, K. Burch, E. Fisher, F. Cox and E.L. Quinn : Effect of renal failure and dialysis on the serum concentration of the aminoglycoside amikasin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 10 No 3 Sept. 1976 p:464-466
- 33- Maras M. Reidenberg, M.D: The biotransformation of drugs in renal failure. The A.M. Journal of Medicine vol. 62. April 1977 pp: 482-484
- 34- Martin C. Mc Henry, John. G. Wagner, Philip M. Hall, Donald G. Vidt, and Thomas L. Gavon: Pharmacokinetics of amikacin in patients with impaired renal function. The Journal of Infectious Diseases vol. 134 supp. November 1976 p: 343-347
- 35- Merle A. Sande and Gerold L. Mandell: Antimicrobial Agents, The Aminoglycosides. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Seventh edition 1985)
- 36- Nelson, E.W., Varghan, V.C., Behrman, R.E: Nelson- Textbook of Pediatrics (1987)
- 37- Neyzi, O., Ertugrul, T. : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cilt III.
- 38- Paul Stevens, Lowell S, Young and Willam L. Hewitt: <sup>125</sup>I Radioimmunoassay of amikacin and comparison with a microbiassay. The Journal of antibiotics vol. XXIX No 8. Aug. 1976 pp: 829-832

- 39- Pizch. J, T. Hallynch, H. Soep, L. Baert, R. Daneels ,  
and J. Boelaert: Pharmacokinetics of amikacin in patient  
with renal insufficiency: Relation of halflife and Crea-  
tinine Clearence. The Journal of Infectious Disease.  
Vol 134 supp. Nov. 1976 p: 331-341
- 40- Paul Effersoe: Relationship between endogenous 24-hour  
creatinine clearence and serum creatinine concentration  
in patients with chronic renal disease. Acta Medica  
Scandinavica. Vol. CLVI., tose VI, 1957.
- 41- Raip E, Cutler, M.D., and Burton M. Orne, M.D: Corre-  
lation of serum creatinine concentration and kanamycin  
halflife . Jama, July 28, 1969 vol. 209 N:4.
- 42- Radioimmunological determination of  $\beta_2$ -M in human serum  
and urine. Techland S.A: Parc Industriel de Rescherchen  
du Sart-Tilman.
- 43- Riff, L.S. and Jackson, G.G.: Pharmacology of gentamisin  
in man. J. Infect. Dis. 124: p, pp: 98-105 (1971)
- 44- Role of aminoglikosid as First-Line therapy in multipl  
clincal settings. The A.M. Journal of Medicine Vol. 79  
July, 15-1986
- 45- Schardyn. G, L.W. Status. Van Eps., A.J. G. Swaah: Uri-  
nary  $\beta_2$ M in upper and lower urinary tract infectious.  
The Lancet, April 14, 1979.
- 46- Schardyn G, L.W Status van eps, W.Pauw, C. Hoefnagel,  
W.S. Nooyen: Comparison of reliability of tests to dis-  
tinguish upper from lower urinary tract infection. Bri-  
tish Medical Journal vol. 289 Aug. 84



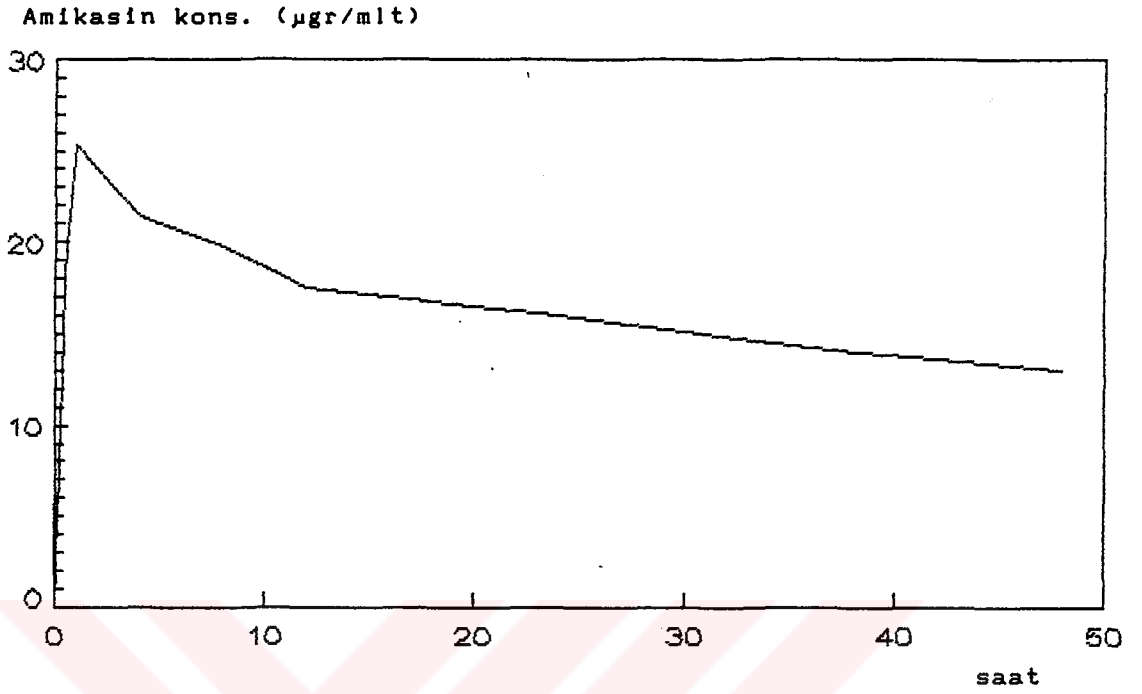
- 47- Schulte, H-Wisserman: Harnwegs infect in kinderurologic in clinic and Praxis. Hehenfellne, R., Thinoft J.W, Wisserman Schulte, H. pp:219-236 George Thiene Verlaq, Stuttgart : 1986
- 48- Siersbaek K. Nielsen., Holholm J. Hansen, J. Kampmann: Rapid evaluation of creatinine clearance. The Lancet, May 29. 1971
- 49- Stephen A. Lermer, M.D., Robert Seligsohn, M.D, Gregory J Matz, M.D: Comparative Clinical Studies of ototoxicity and nephrotaxicity of amikasin and gentamisin. The A.M. Journal of Medicine June 1977 Vol:62 Sy:919-923
- 50- Stephen J. Pancoast. M.D.: Aminoglycoside antibiotics in clinical use. Medical Clinics of North America. Vol. 72 No:3 May 1988
- 51- Taşdemir. Ilgar, Turgan, Çetin. Çağlar. Şali, Erol, Adnan: Böbrek Hastalıklarında  $\beta_2$ M tanısal önemi. İç Hastalıkları Dergisi Nisan 1987 S:8-12
- 52- Velicangil, S: Tıbbi Biyometri ve Tatbikatı. İst. Un. Yayınları. Sermet Matbaası. İst 1974
- 53- Vincent. C, J.P. Revillard. H.Pellet, and J. Troequer:  $\beta_2$ M in monitoring Renal Transplant Function. Transplantation Proccedings. Vol. XI Na 1 March 1979
- 54- Wardener, H.E. The Kidney (1988).
- 55- Wibell, L, P.E. Eurin and I. Berggerd: Serum  $\beta_2$ M in renal disease. Nephron 10: 320-331 (1973)



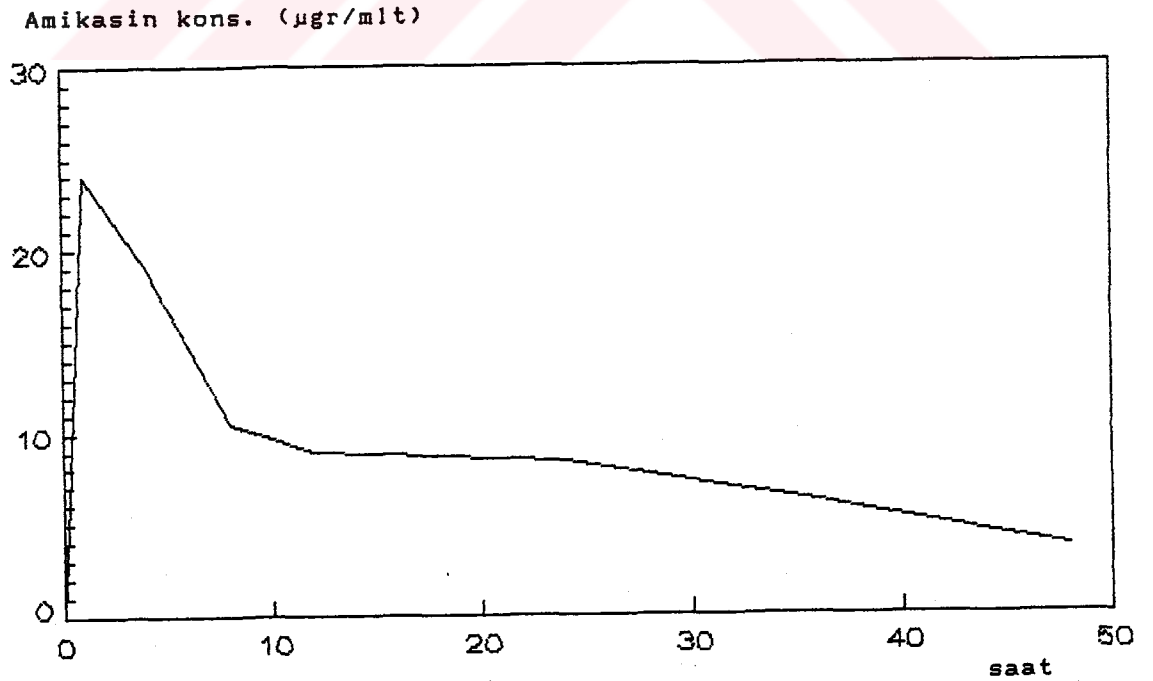
**GRAFIKLER**

**HASTA VE KONTROL GRUPLARINA AIT  
SERUM AMİKASİN KONSANTRASYONLARINI  
GÖSTEREN GRAFİKLER**

( GRAFİK 12 - 37 )

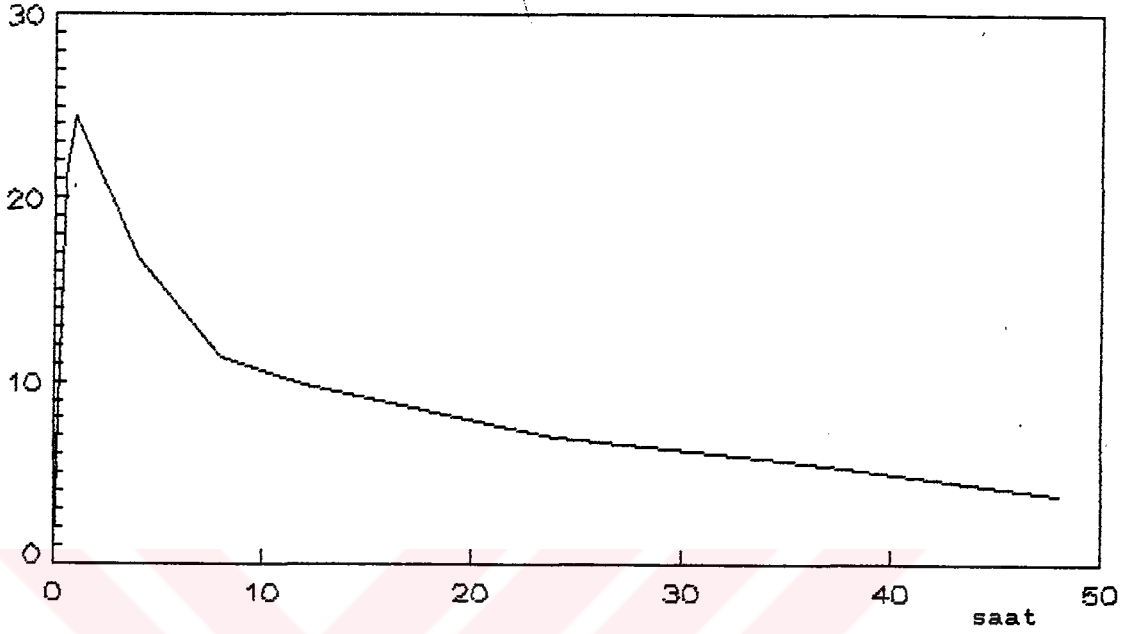


**Grafik 12:** Hasta grubu 1.olgu serum amikasin konsantrasyonu



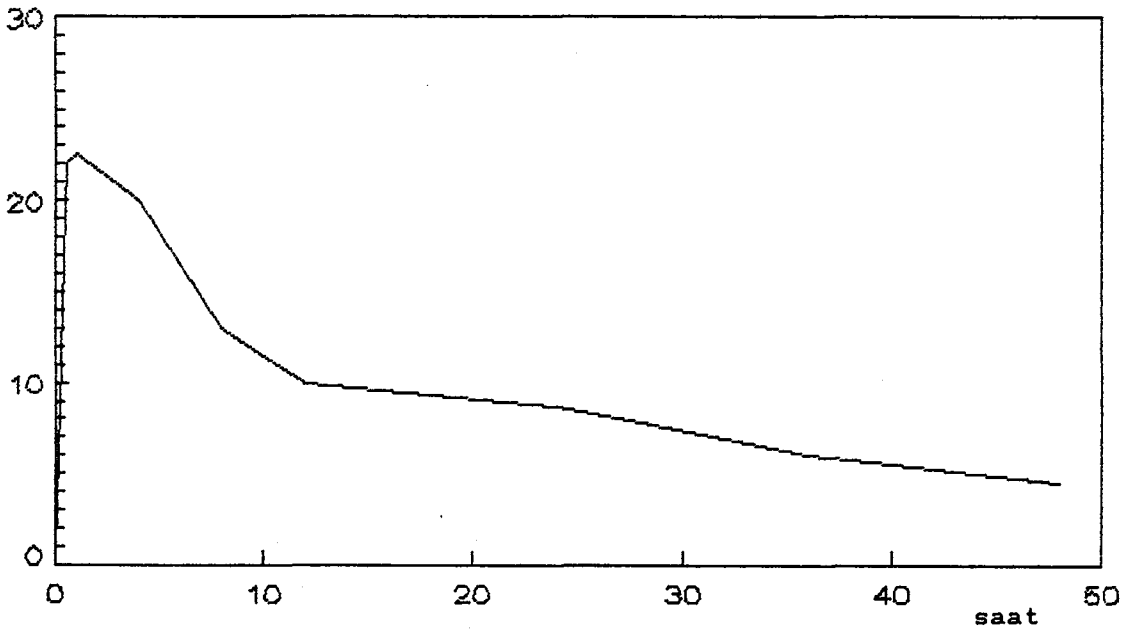
**Grafik 13:** Hasta grubu 2.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



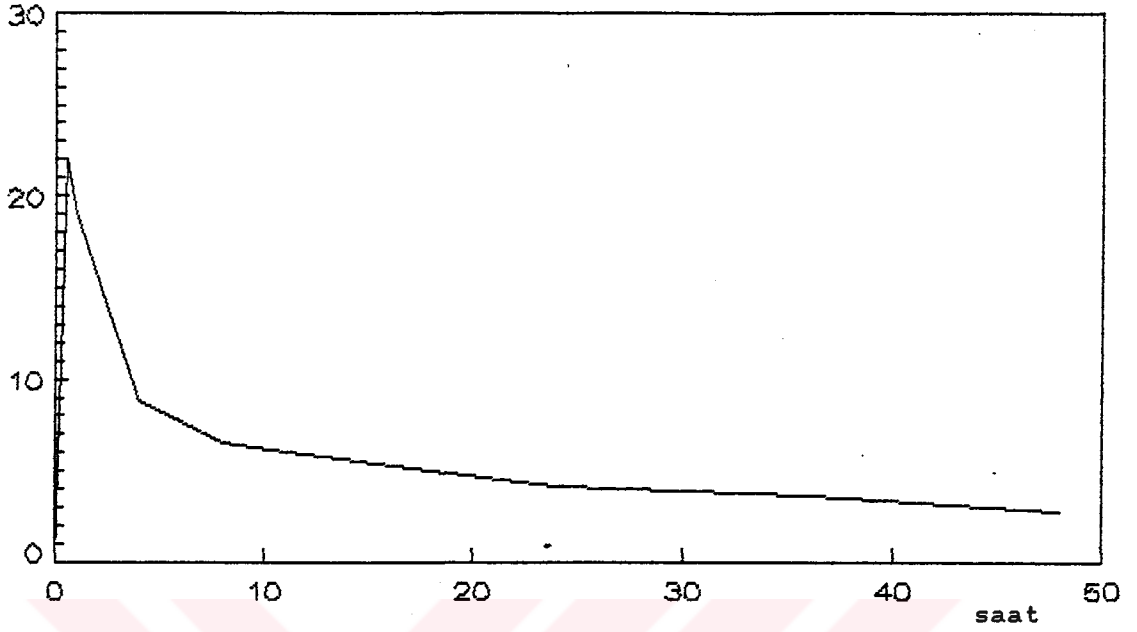
**Grafik 14:** Hasta grubu 3.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



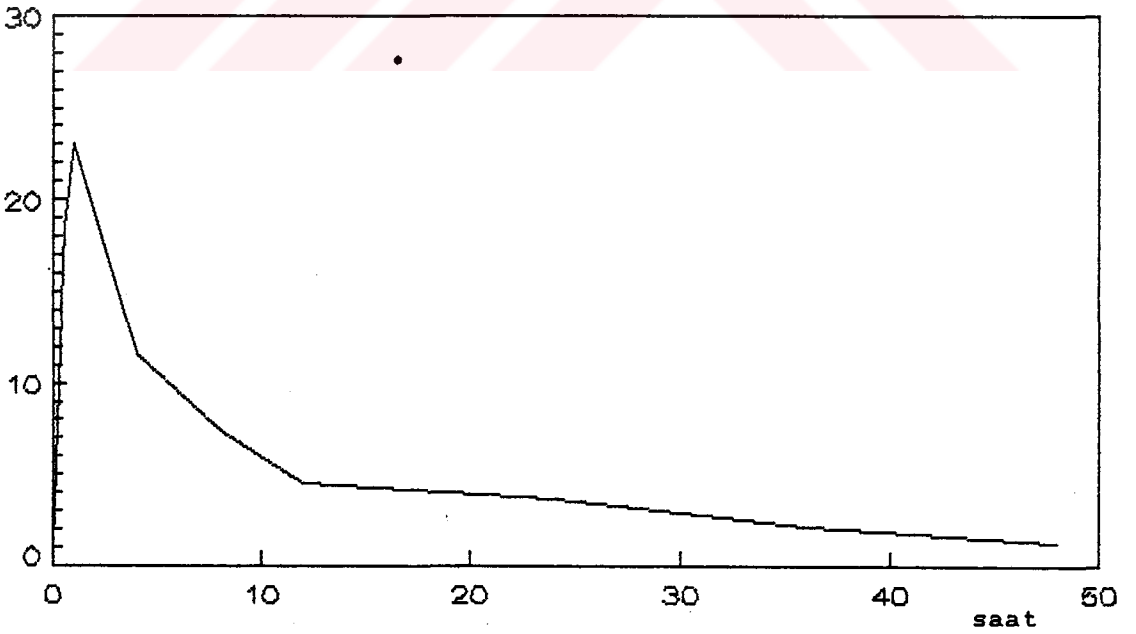
**Grafik 15:** Hasta grubu 4.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



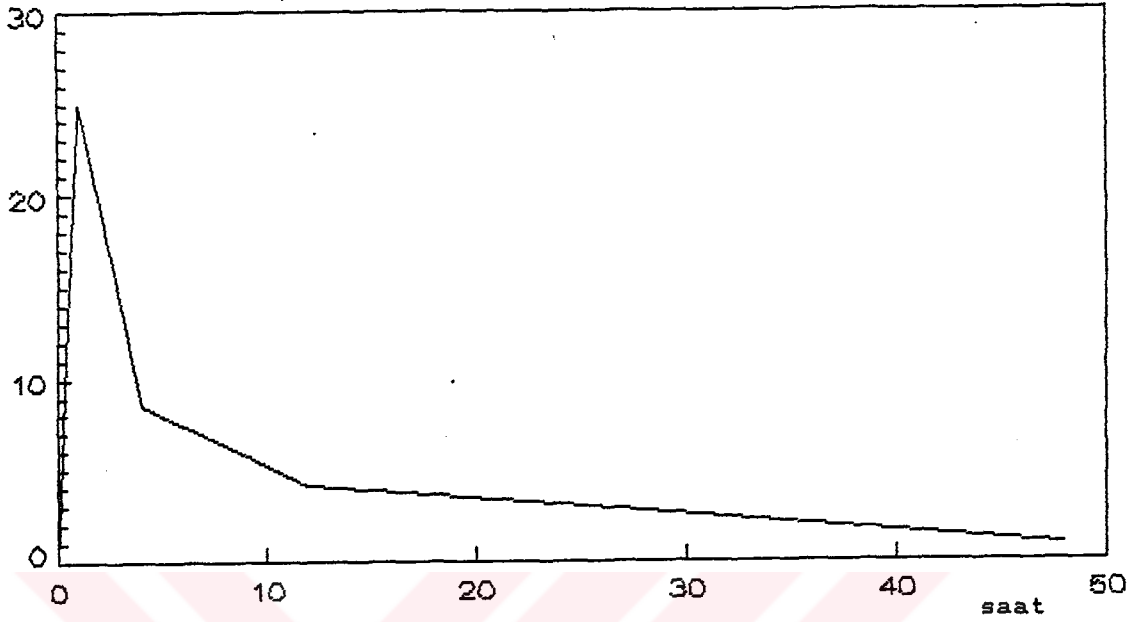
**Grafik 16:** Hasta grubu 5.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



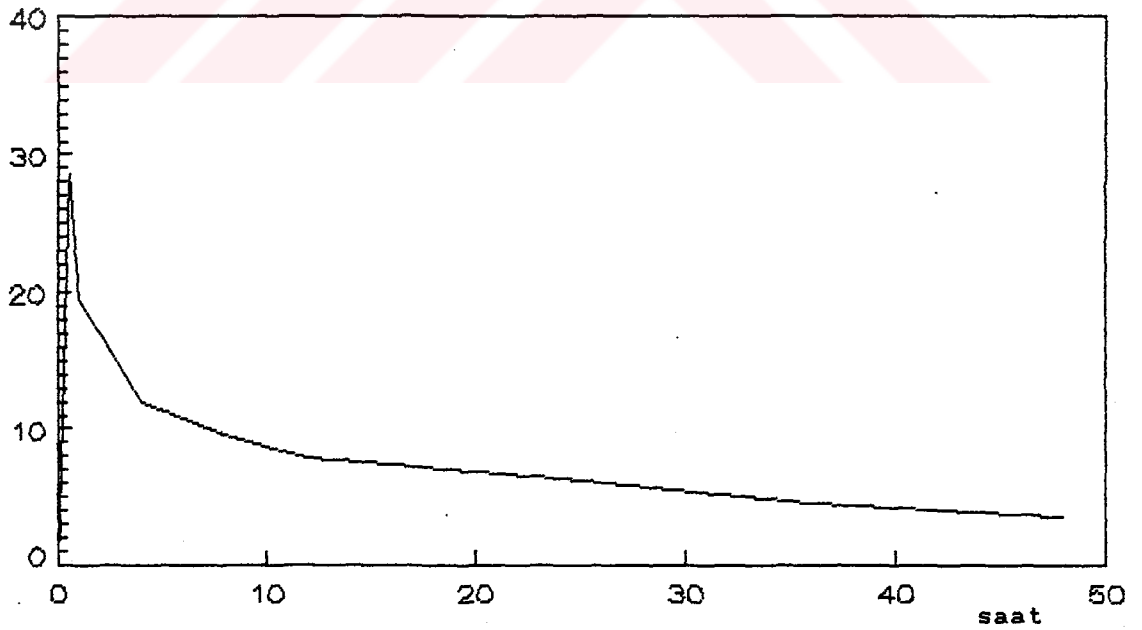
**Grafik 17:** Hasta grubu 6.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



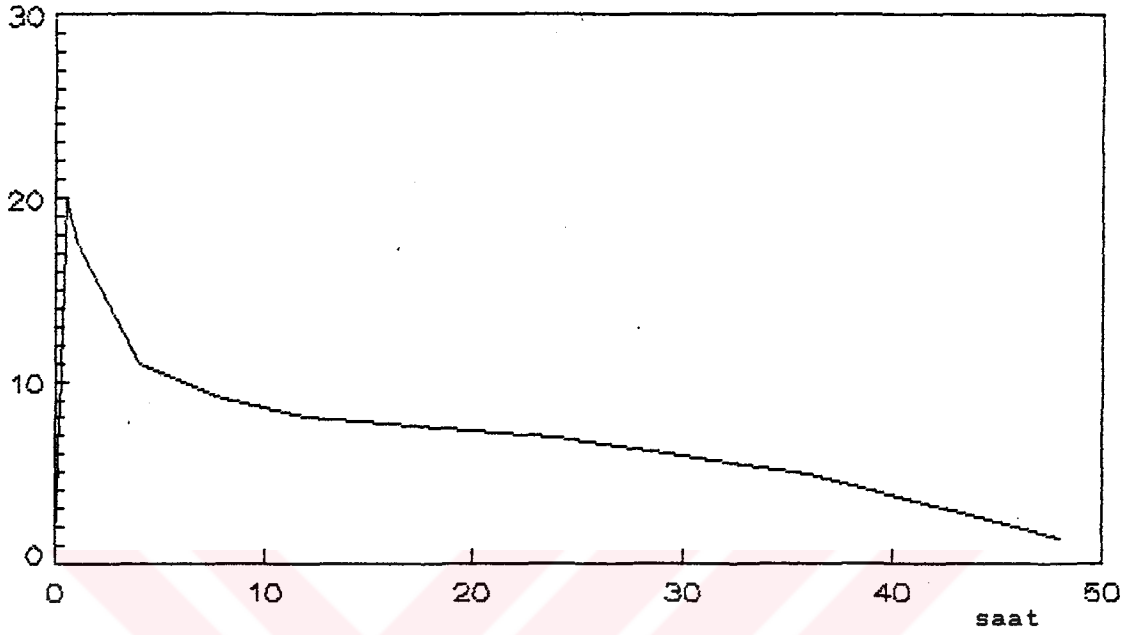
**Grafik 18:** Hasta grubu 7.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



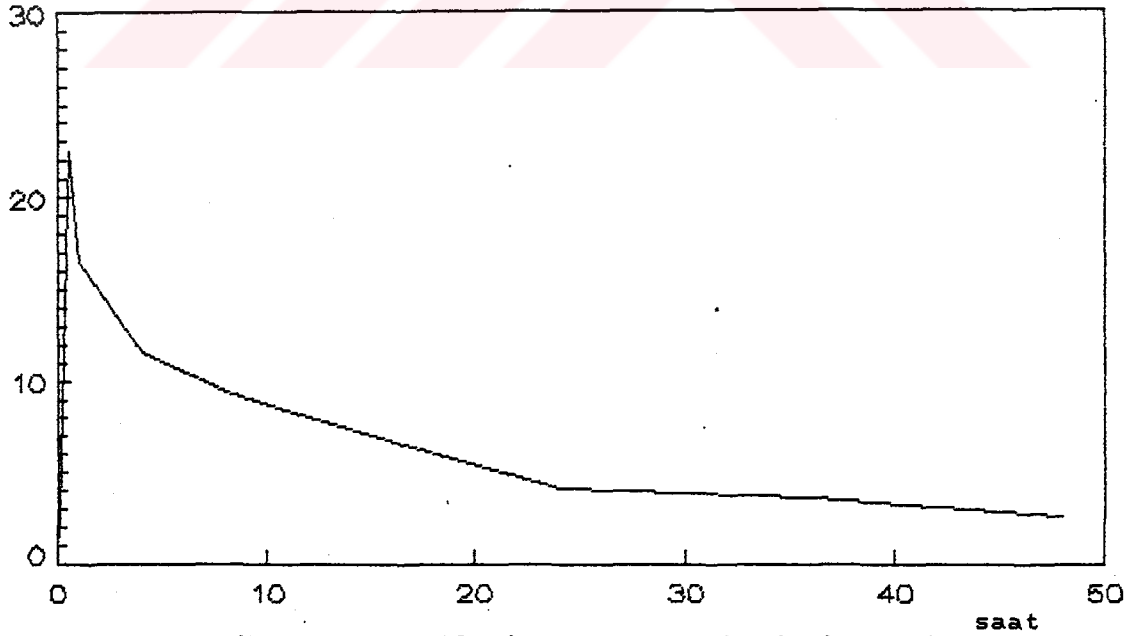
**Grafik 19:** Hasta grubu 8.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



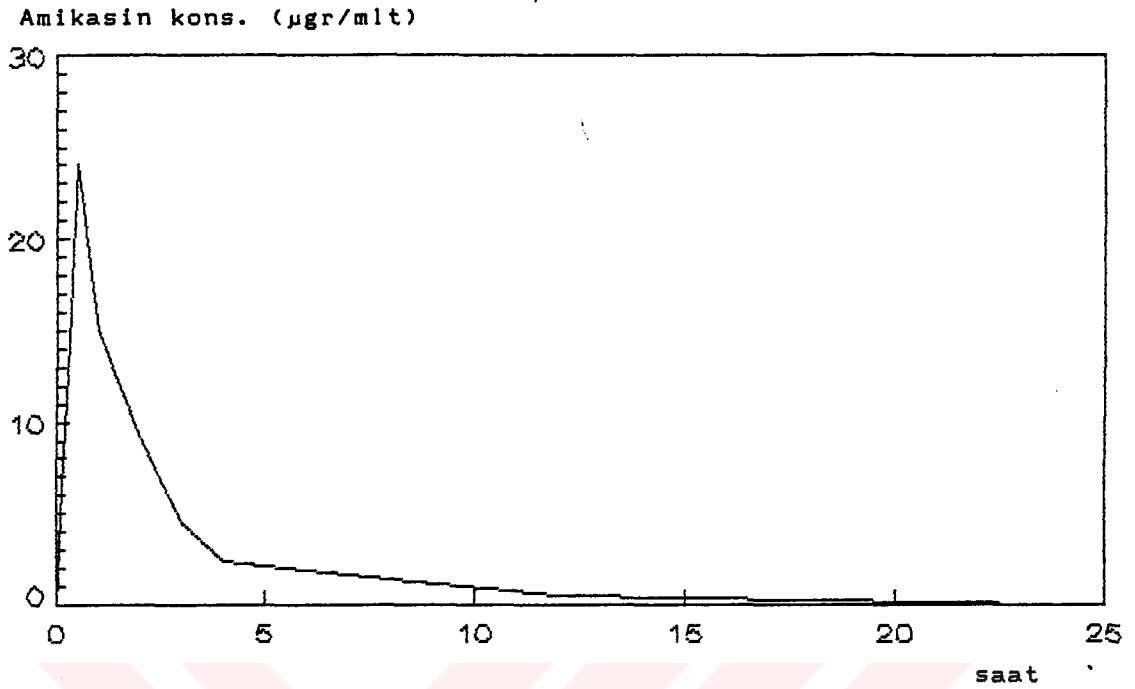
**Grafik 20:** Hasta grubu 9.o'lgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )

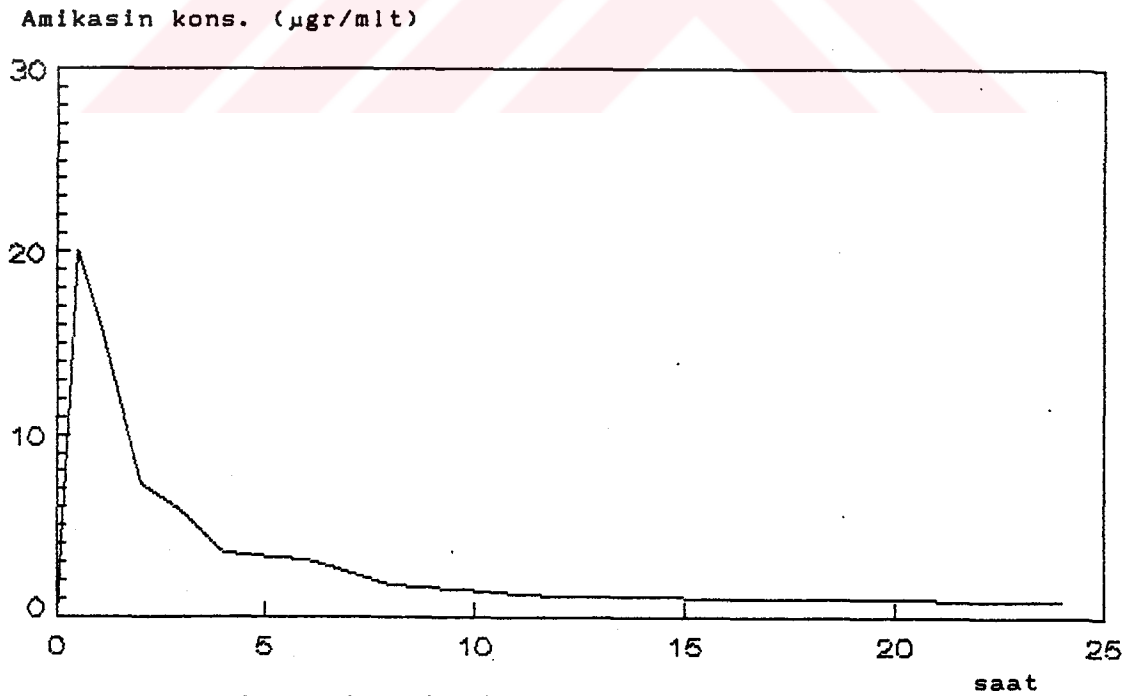


**Grafik 21:** Hasta grubu 10.o'lgu serum amikasin konsantrasyonu



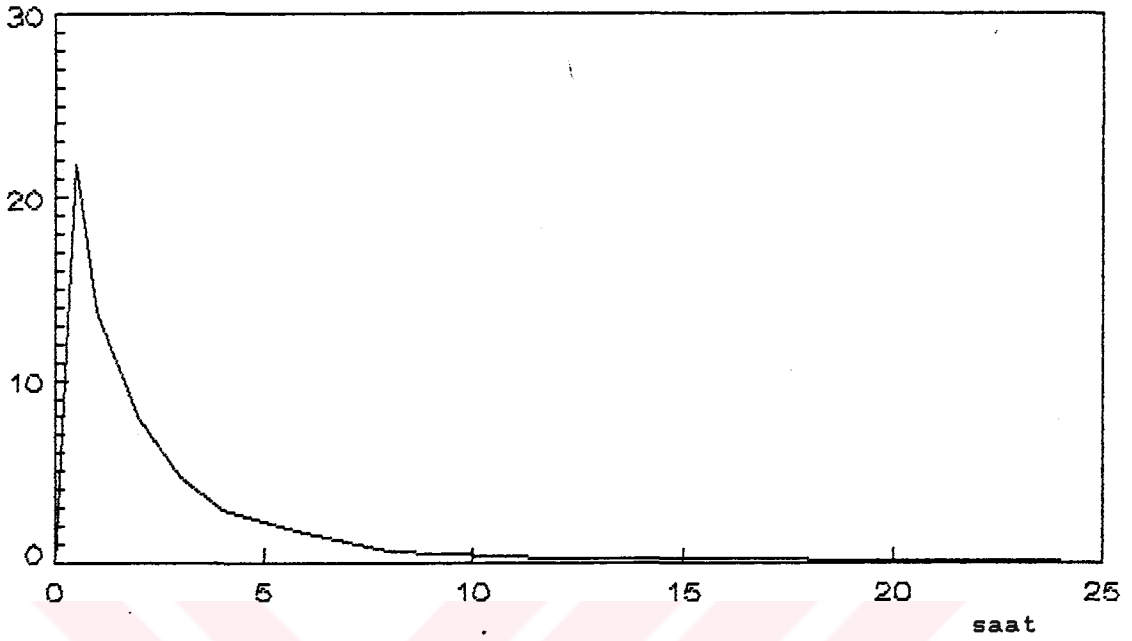


**Grafik 22:** Kontrol grubu 1.olgu serum amikasin konsantras-yonu



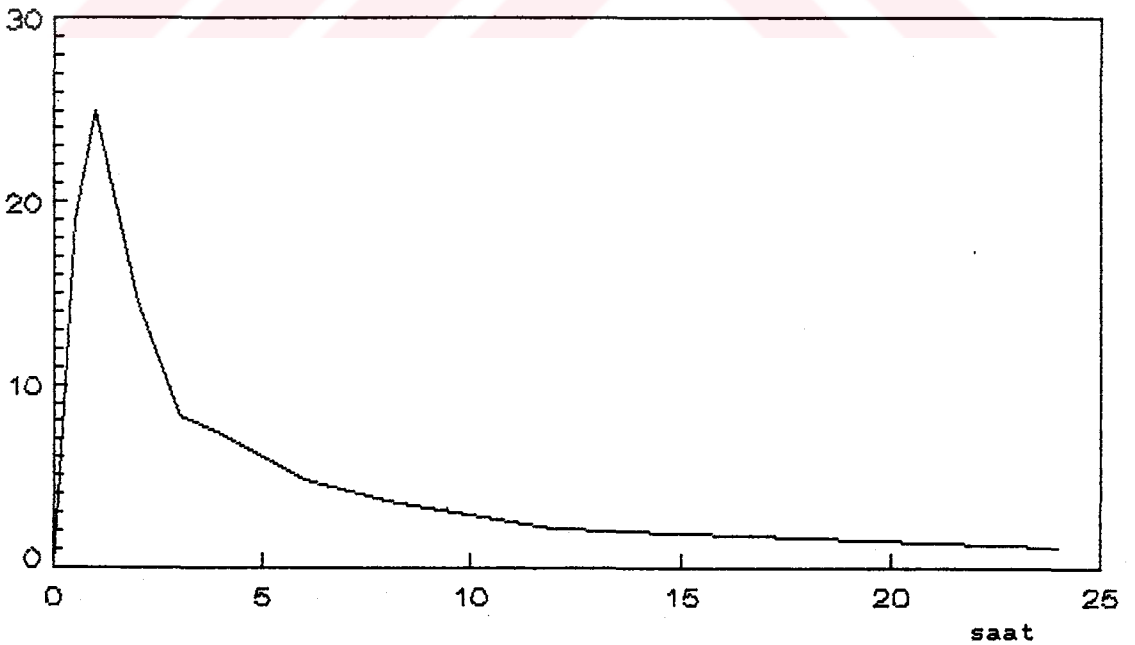
**Grafik 23:** Kontrol grubu 2.olgu serum amikasin konsantras-yonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



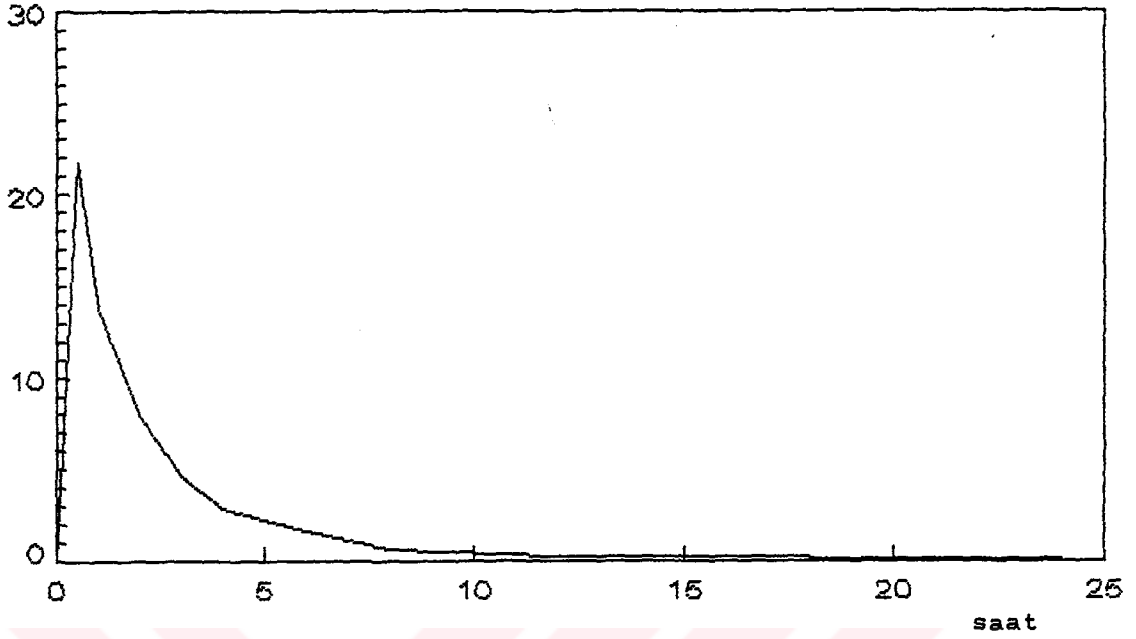
**Grafik 24:** Kontrol grubu 3.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



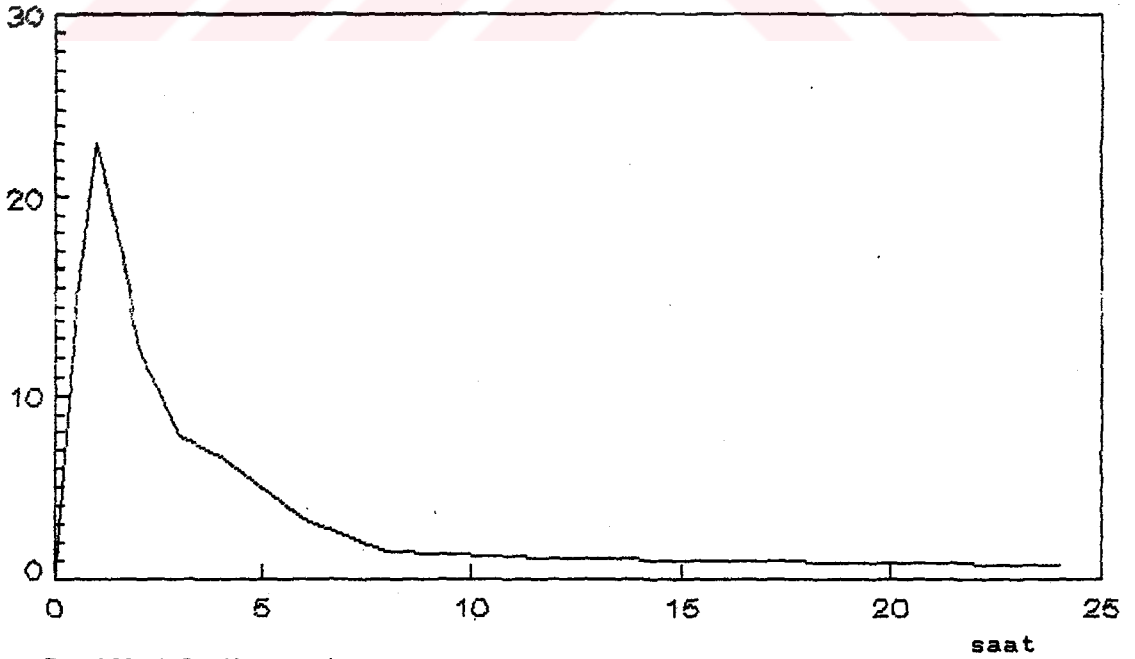
**Grafik 25:** Kontrol grubu 4.olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



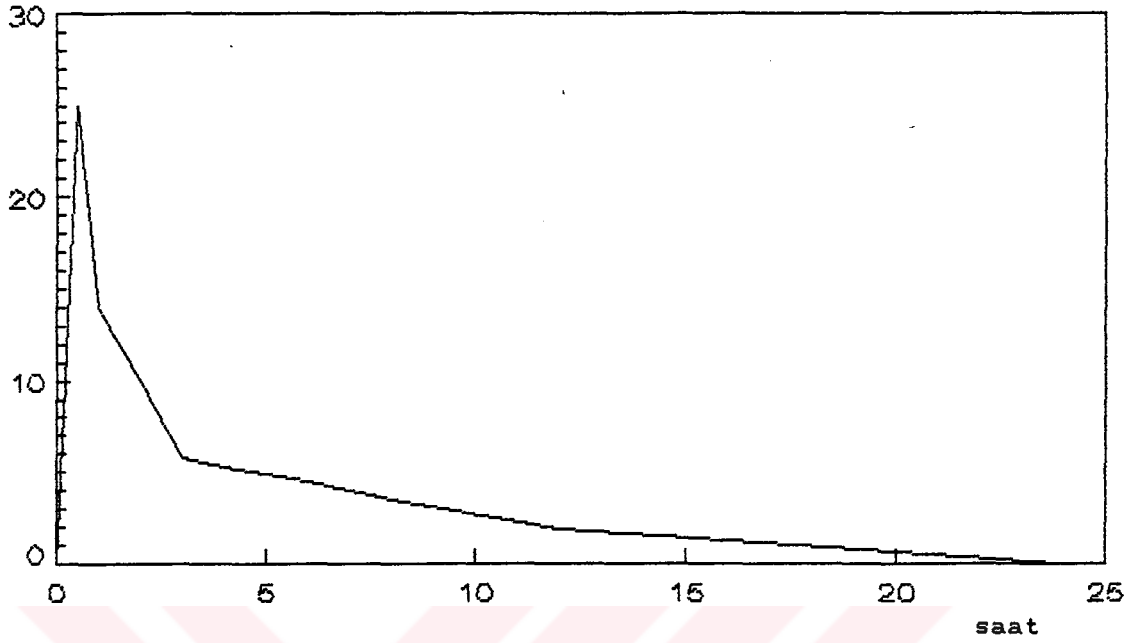
**Grafik 26:** Kontrol grubu 5. olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



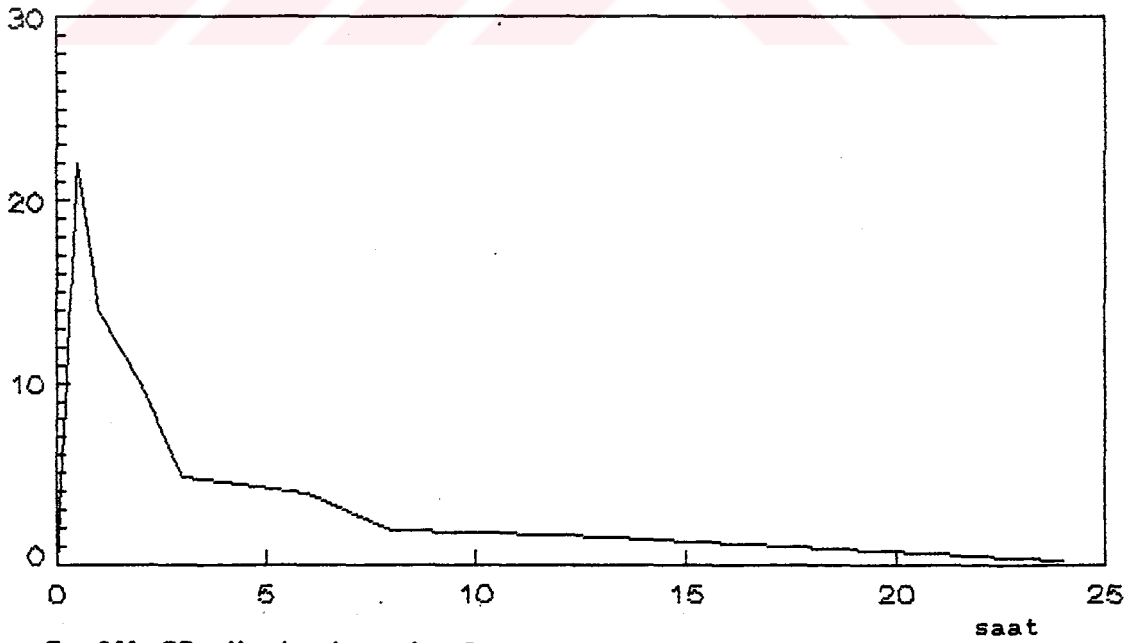
**Grafik 27:** Kontrol grubu 6. olgu serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )

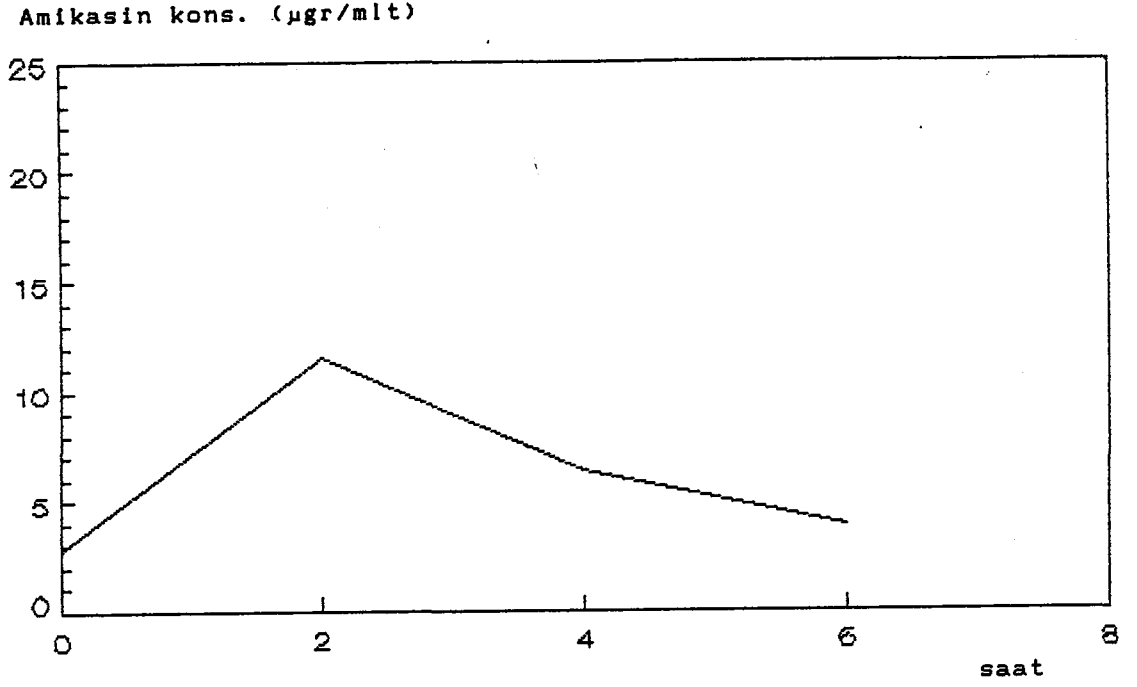


**Grafik 28:** Kontrol grubu 7.olgu serum amikasin konsantrasyonu

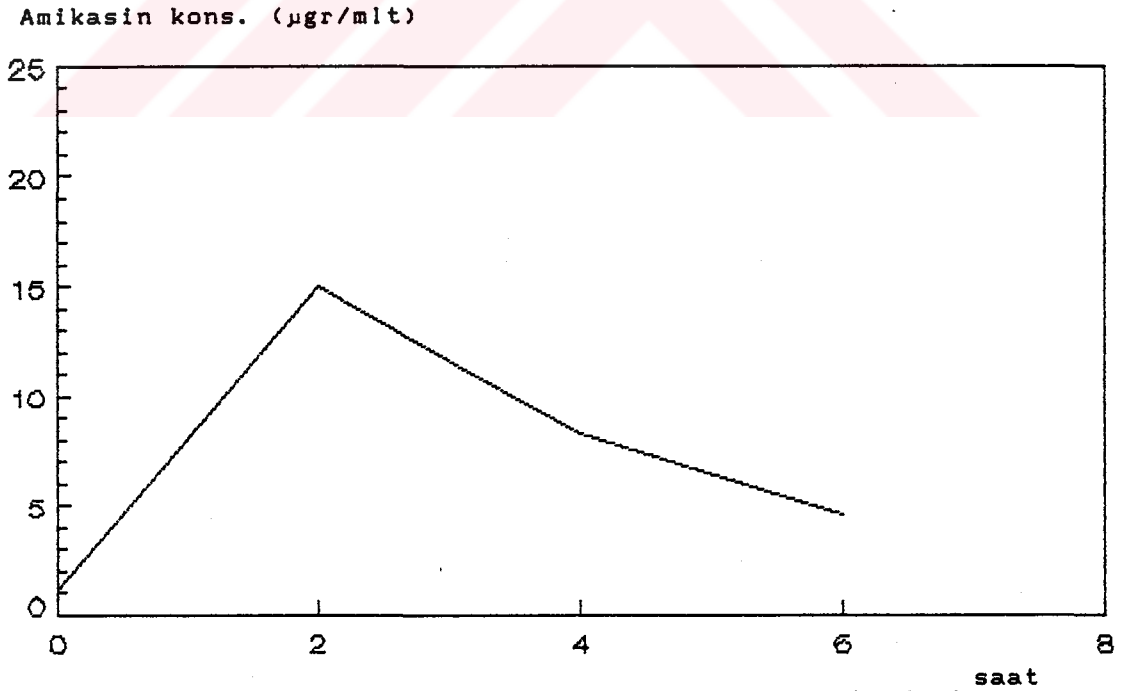
Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



**Grafik 29:** Kontrol grubu 8.olgu serum amikasin konsantrasyonu

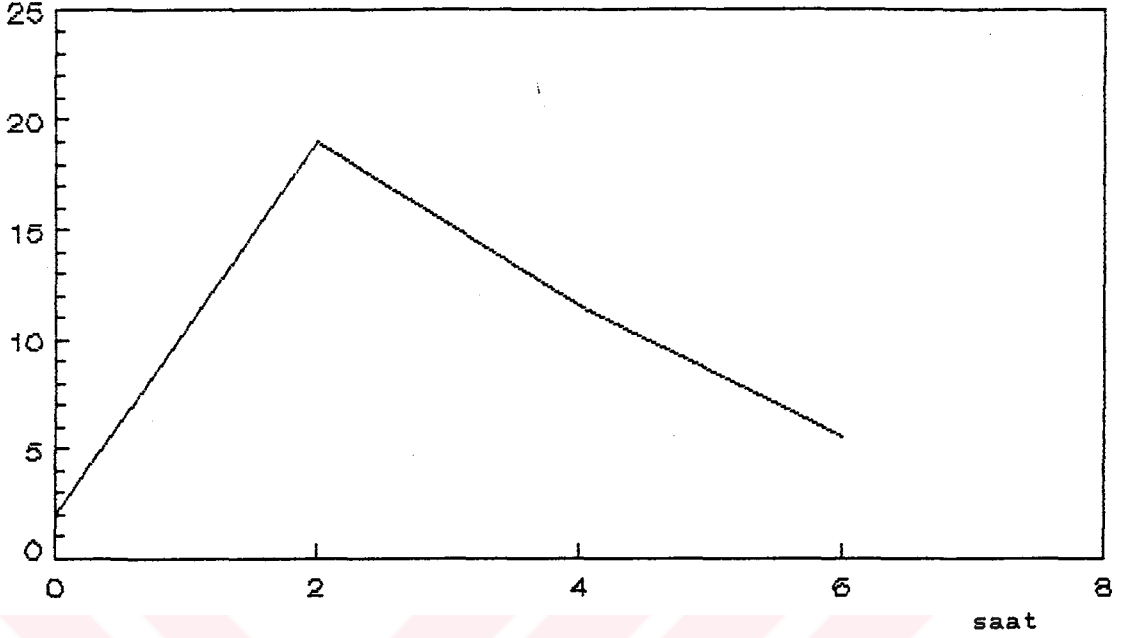


**Grafik 30:** Kontrol grubu 1.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu



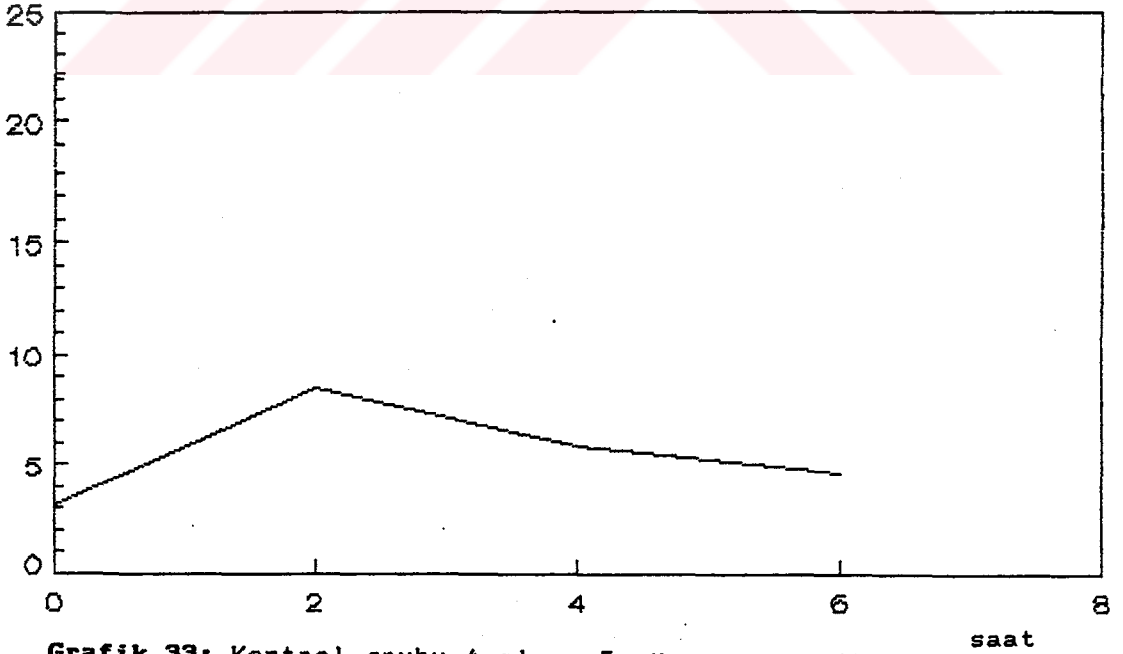
**Grafik 31:** Kontrol grubu 2.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



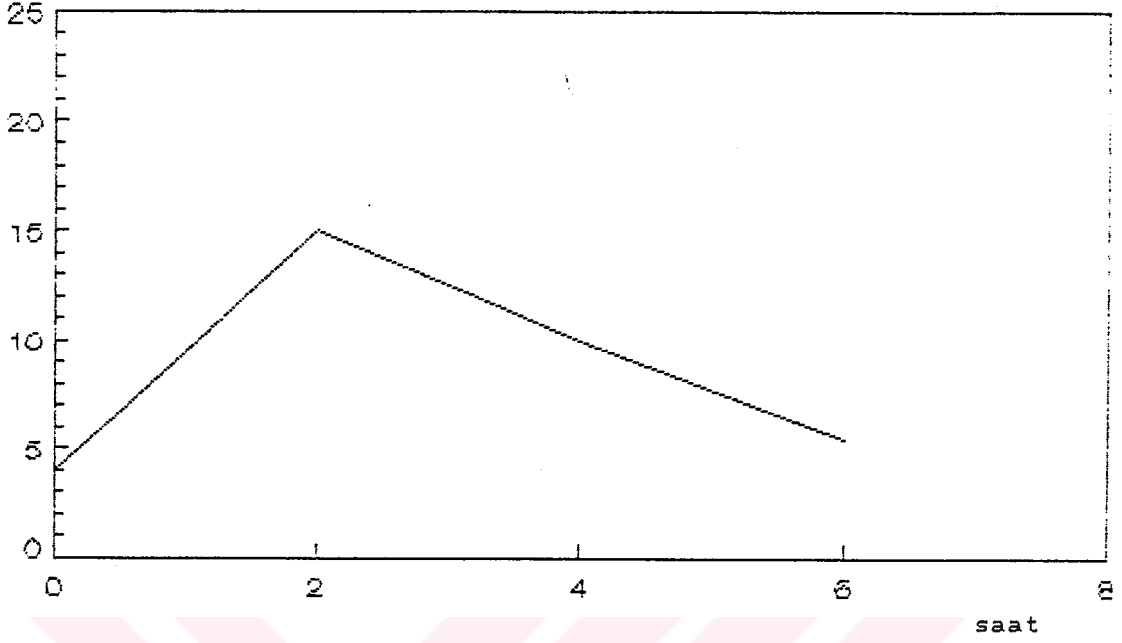
**Grafik 32:** Kontrol grubu 3.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )

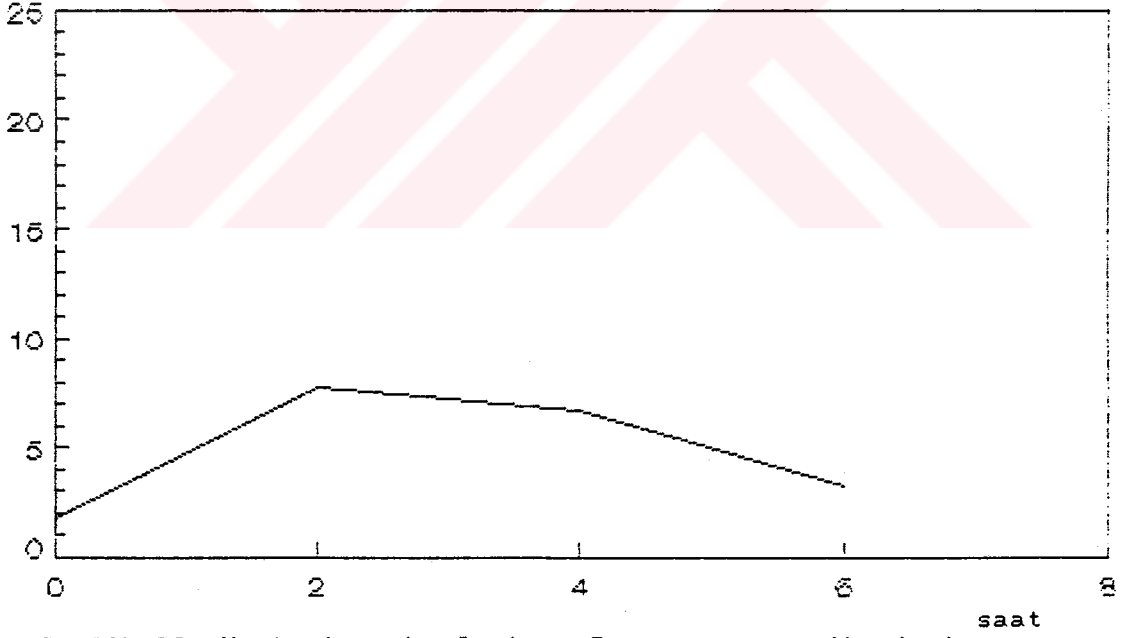


**Grafik 33:** Kontrol grubu 4.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )

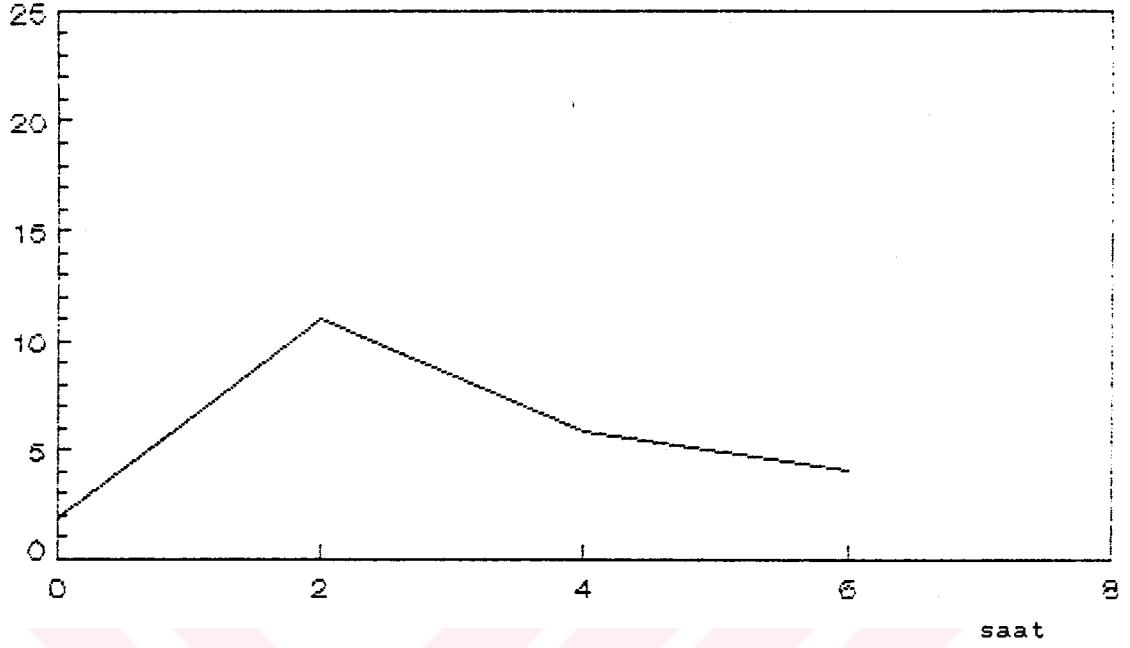


**Grafik 34:** Kontrol grubu 5.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu  
Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )

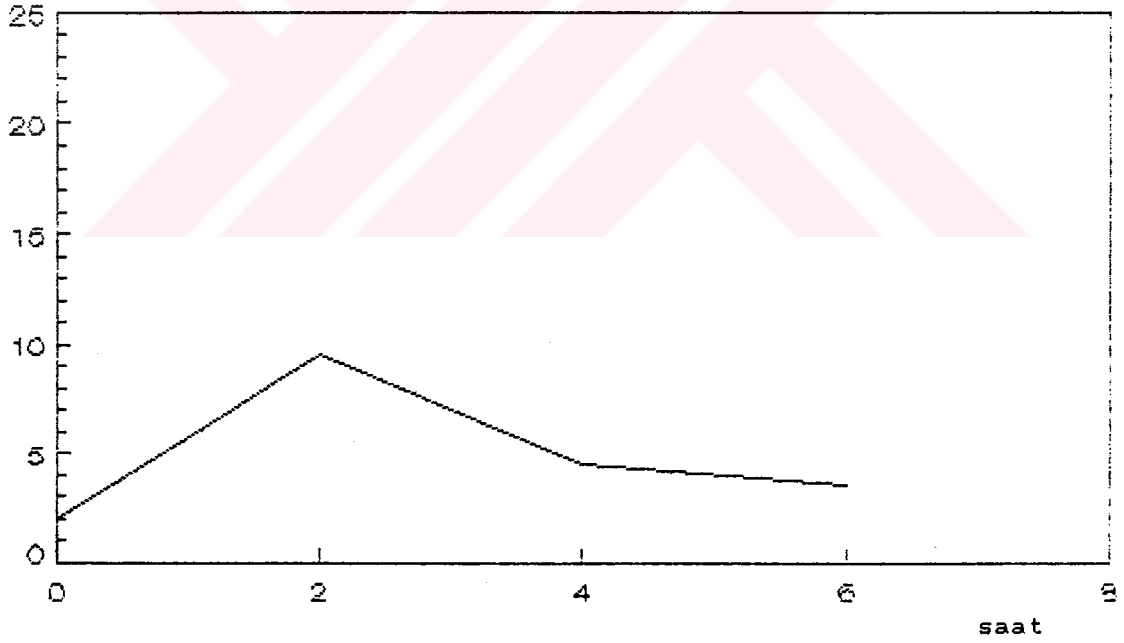


**Grafik 35:** Kontrol grubu 6.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu

Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )



**Grafik 36:** Kontrol grubu 7.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu  
Amikasin kons. ( $\mu\text{gr/mlt}$ )

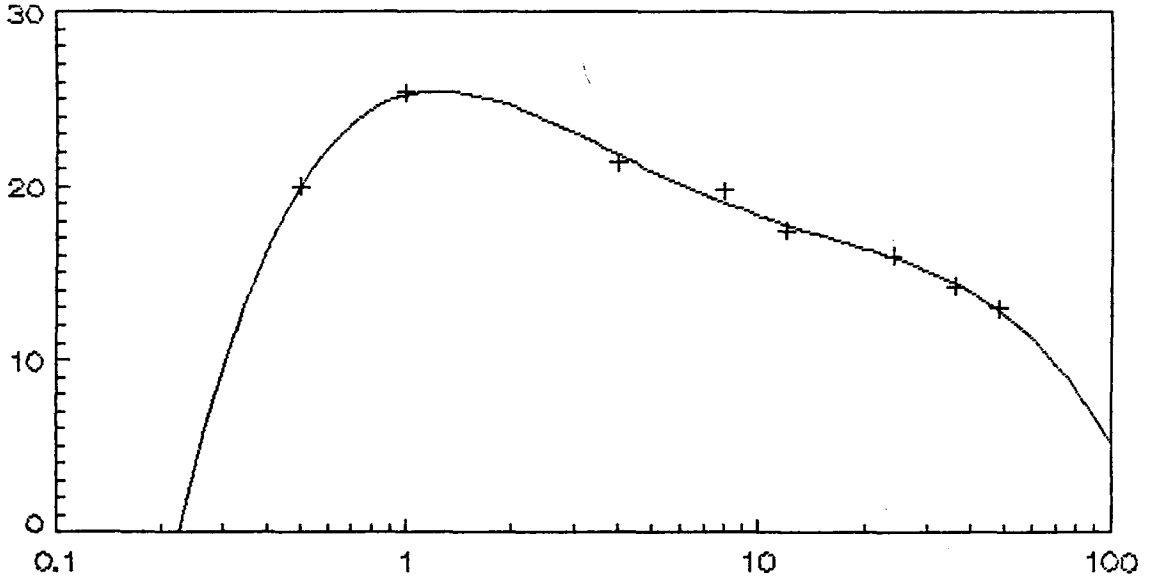


**Grafik 37:** Kontrol grubu 8.olgu 5.gün serum amikasin konsantrasyonu

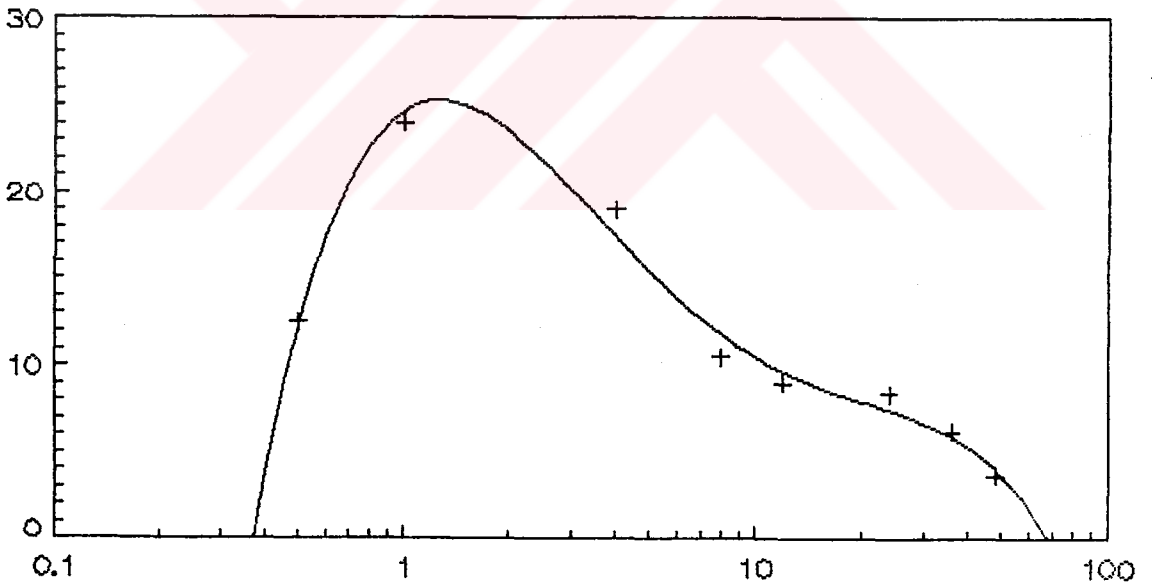


**HASTA VE KONTROL GRUPLARINA AIT  
AMIKASIN YARILANMA ZAMANINI  
GÖSTEREN GRAFİKLER**

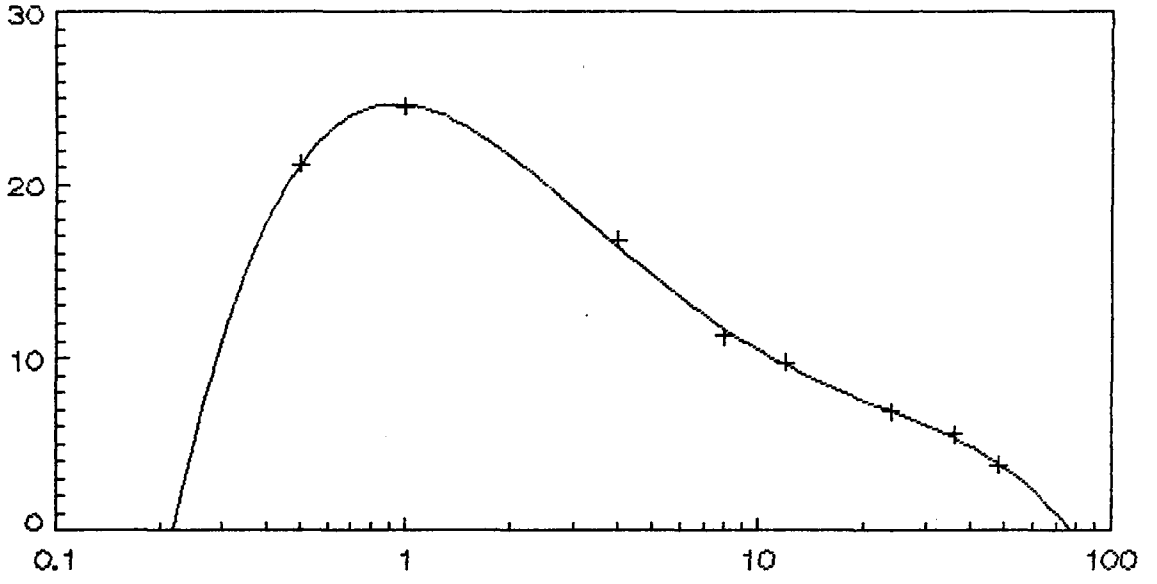
( GRAFİK 38 - 55 )



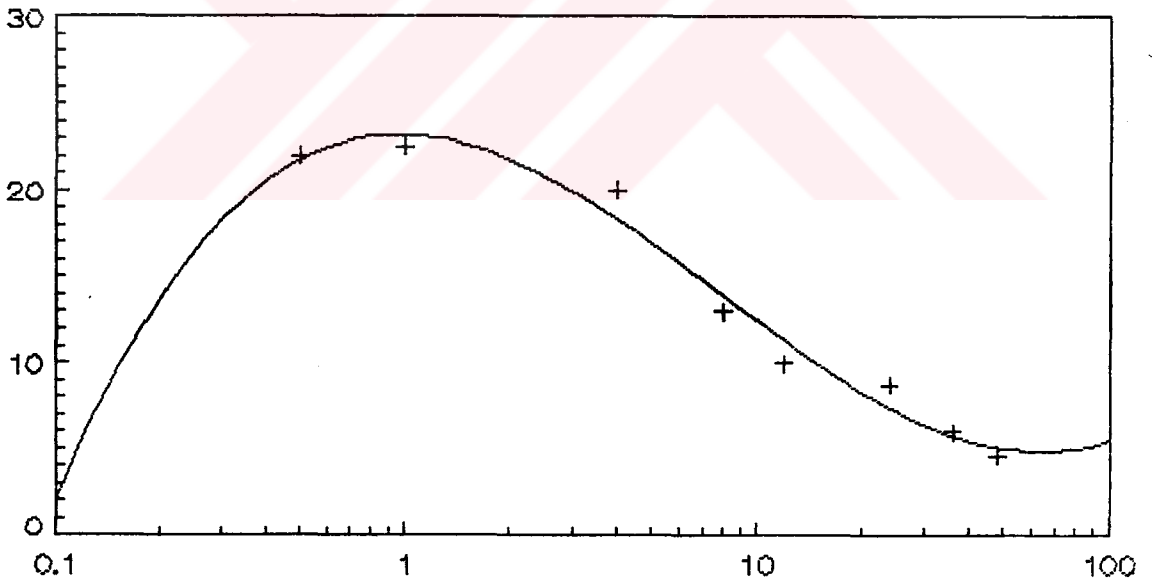
**Grafik 38:** Hasta grubu 1.olgu amikasin yarılanma zamanı



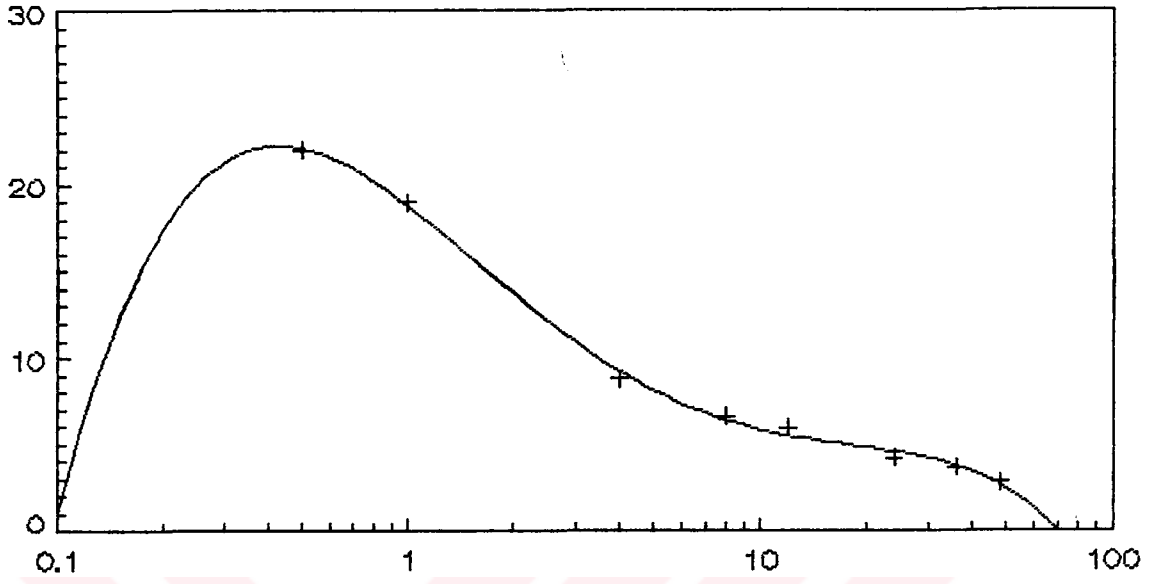
**Grafik 39:** Hasta grubu 2.olgu amikasin yarılanma zamanı



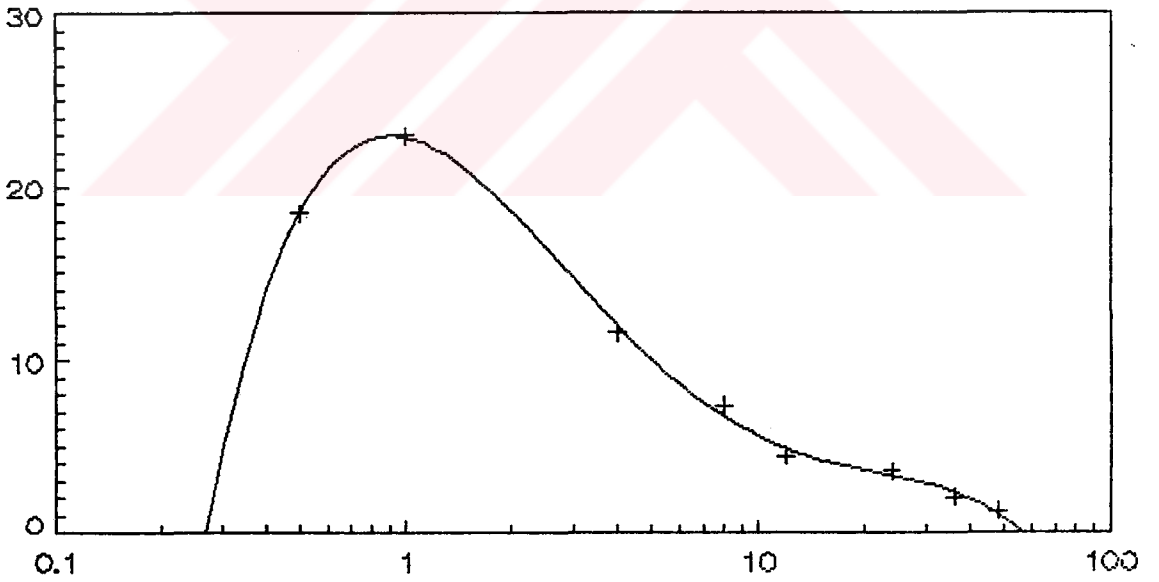
**Grafik 40:** Hasta grubu 3.olgu amikasin yarılanma zamanı



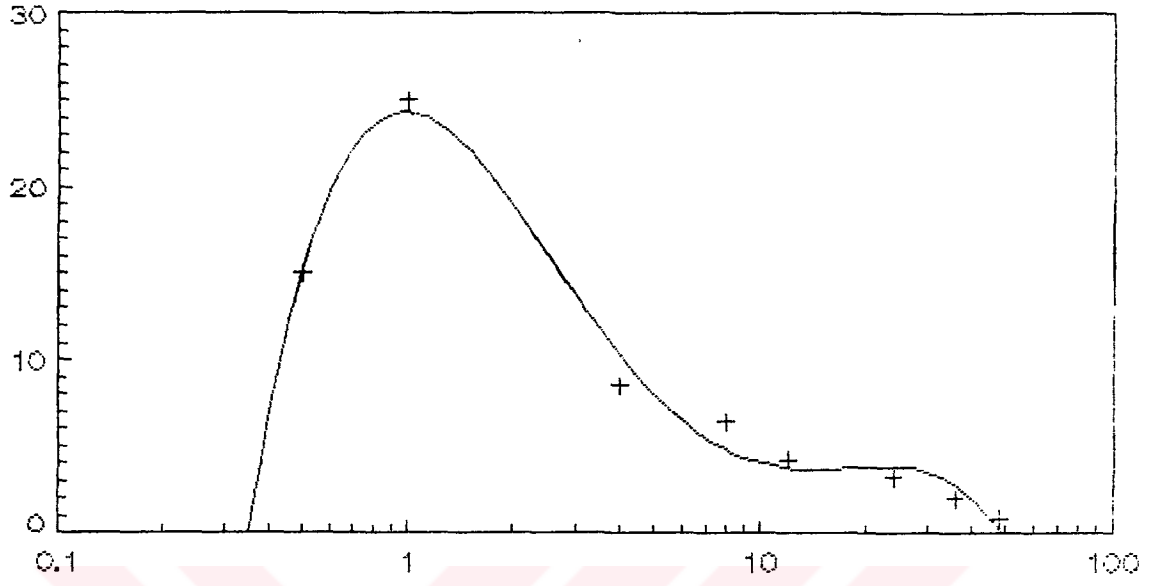
**Grafik 41:** Hasta grubu 4.olgu amikasin yarılanma zamanı



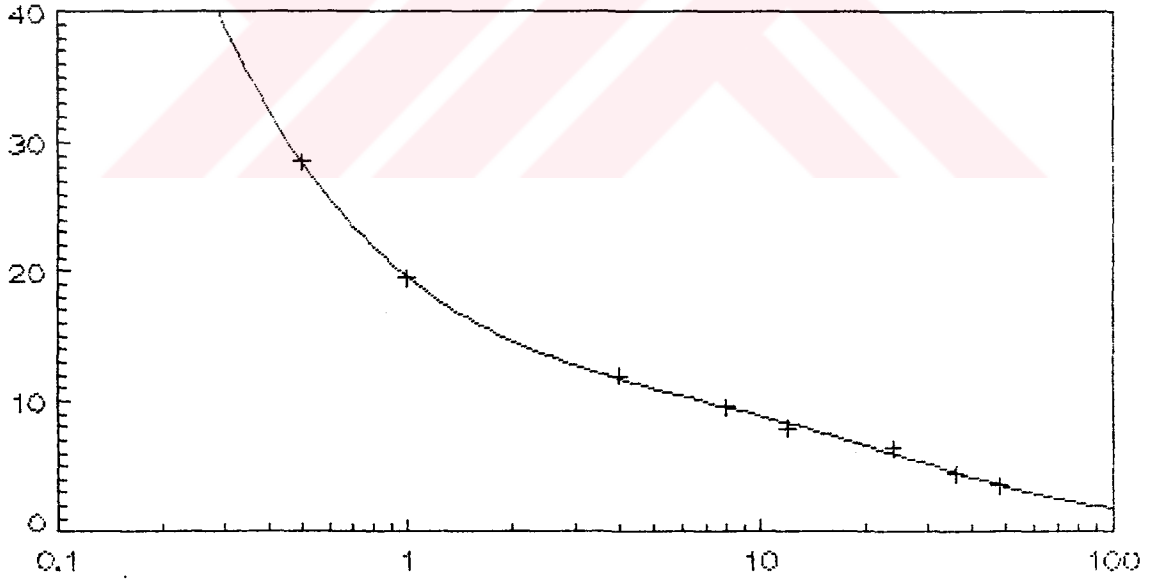
**Grafik 42:** Hasta grubu 5.olgu amikasin yarılanma zamanı



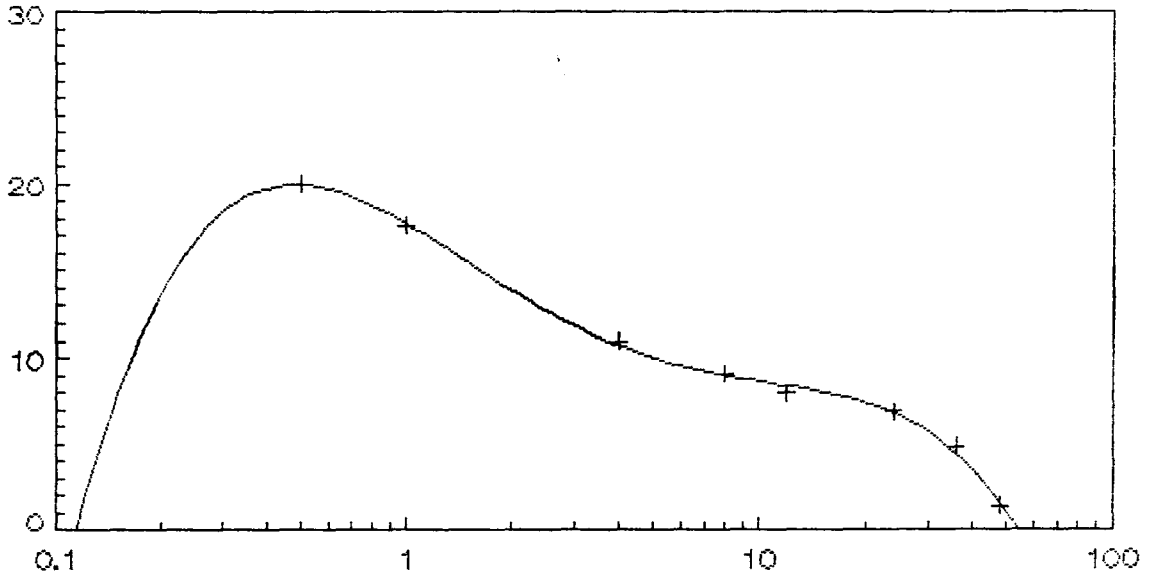
**Grafik 43:** Hasta grubu 6.olgu amikasin yarılanma zamanı



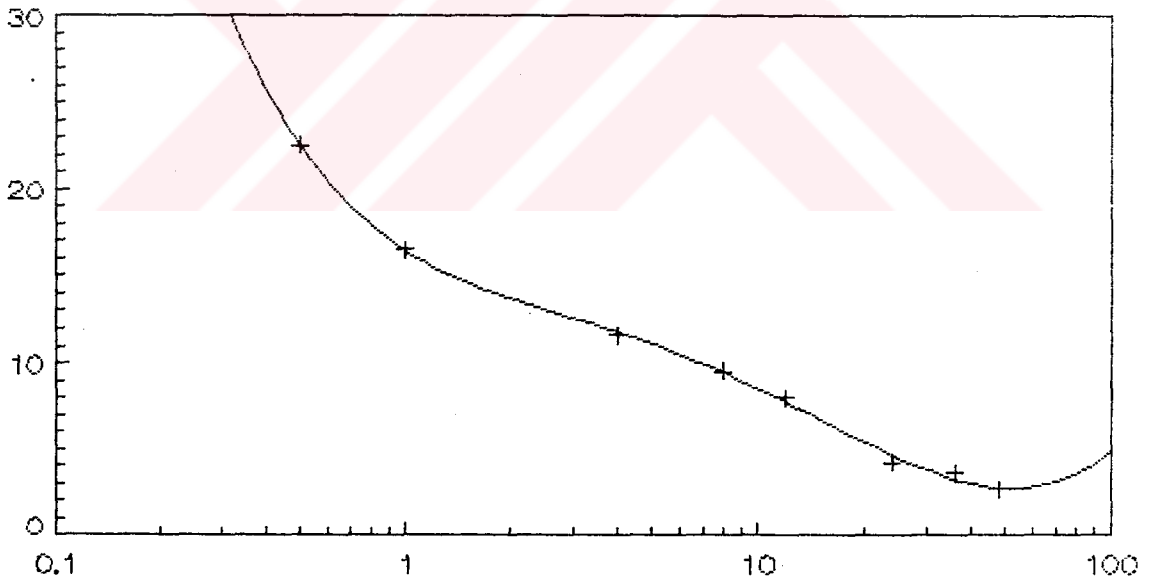
**Grafik 44:** Hasta grubu 7. olgu amikasin yarılanma zamanı



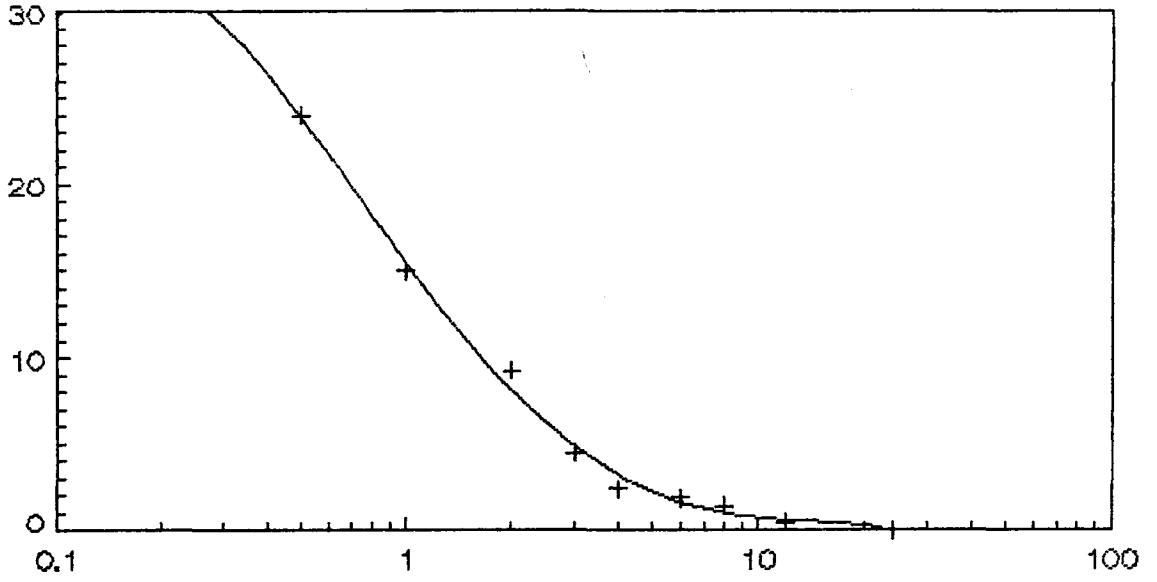
**Grafik 45:** Hasta grubu 8. olgu amikasin yarılanma zamanı



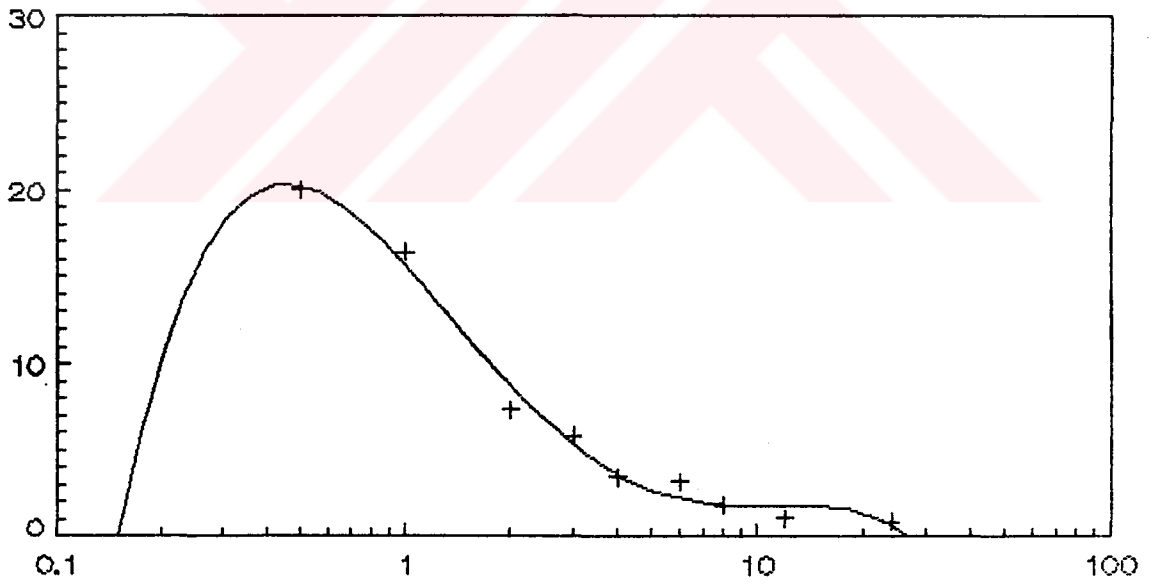
**Grafik 46:** Hasta grubu 9.olgu amikasin yarılanma zamanı



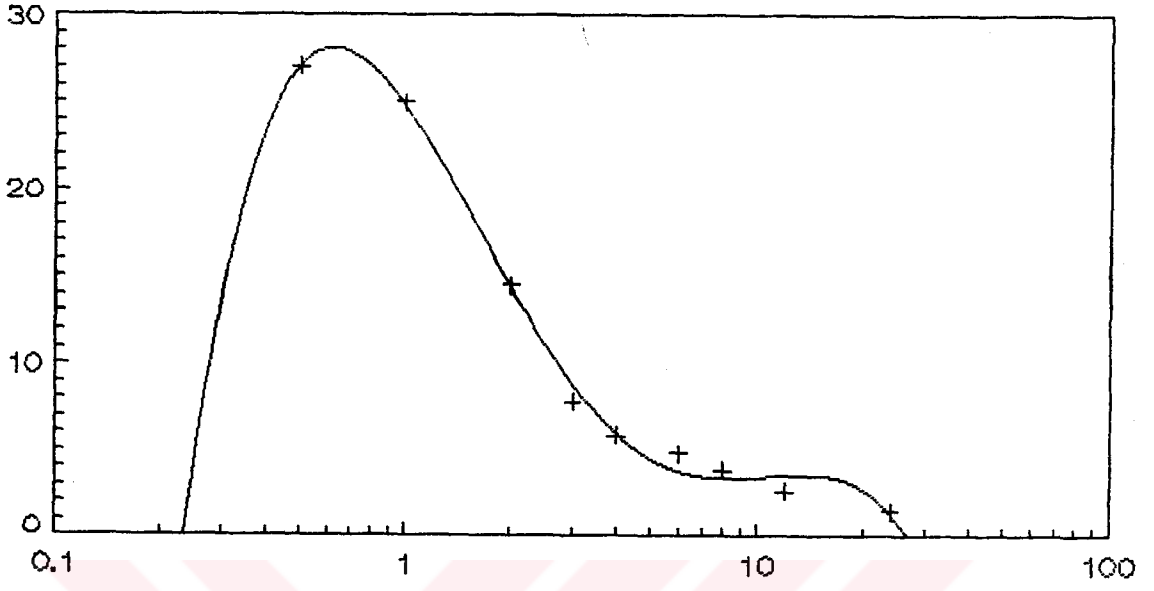
**Grafik 47:** Hasta grubu 10.olgu amikasin yarılanma zamanı



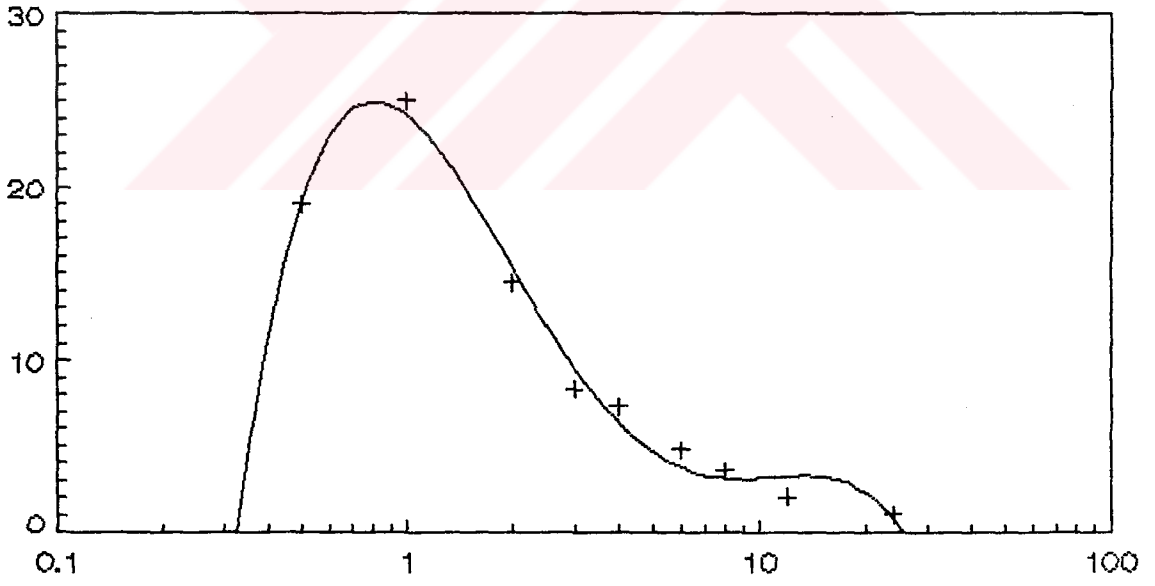
**Grafik 48:** Kontrol grubu 1.olgu amikasin yarılanma zamanı



**Grafik 49:** Kontrol grubu 2.olgu amikasin yarılanma zamanı

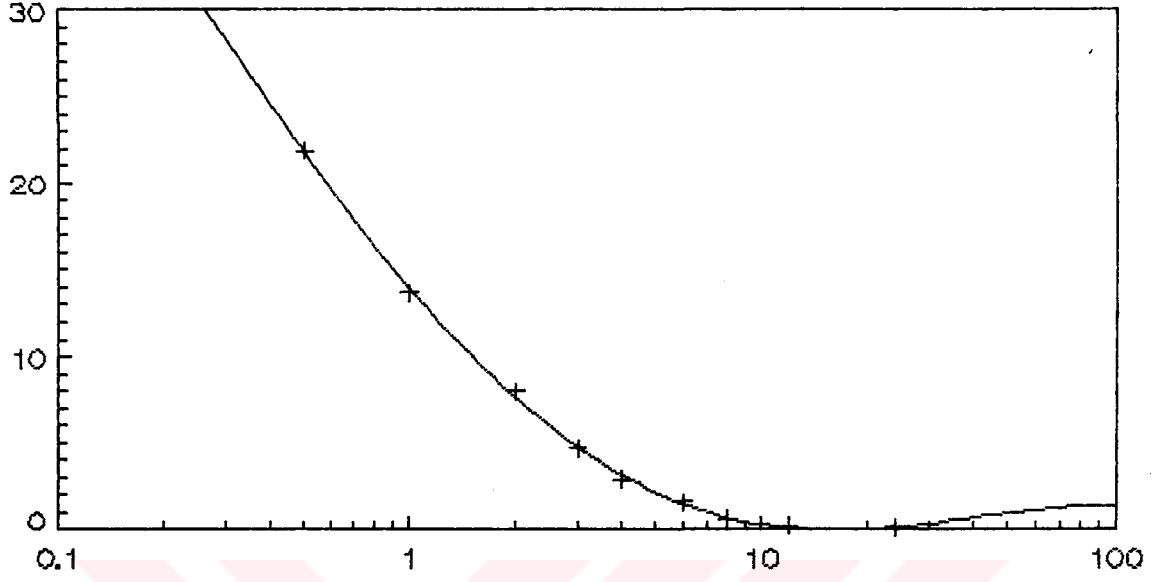


**Grafik 50:** Kontrol grubu 3.olgu amikasin yarılanma zamanı

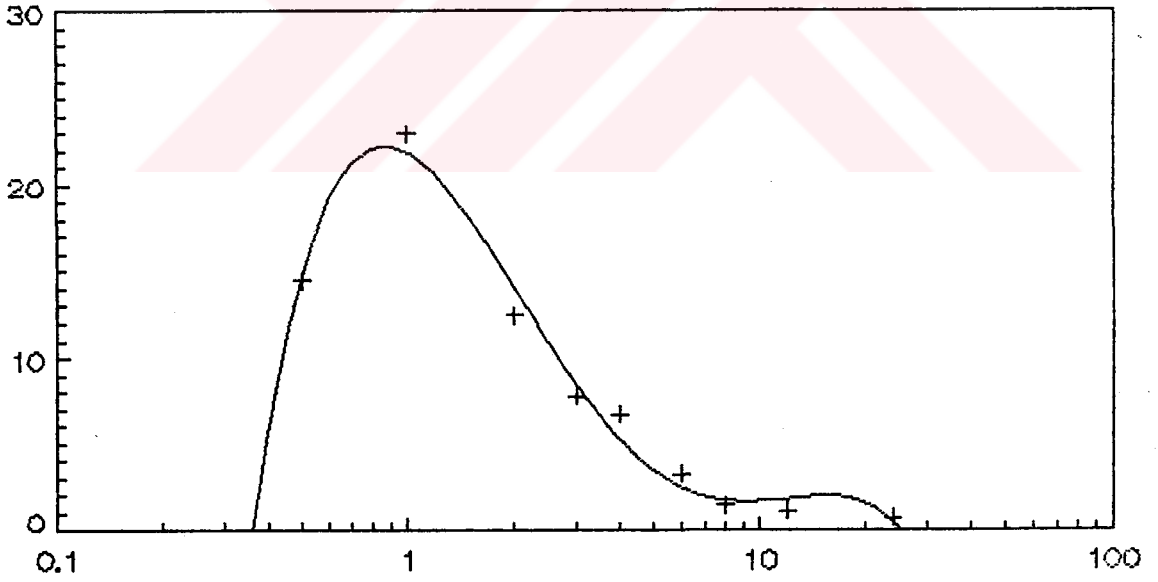


**Grafik 51:** Kontrol grubu 4.olgu amikasin yarılanma zamanı

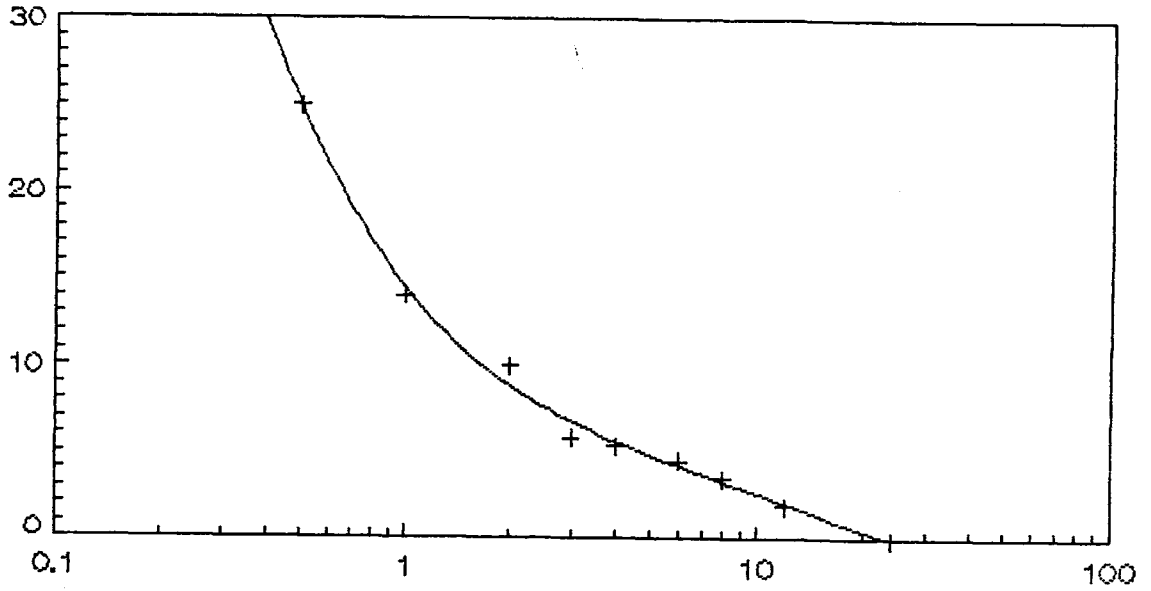




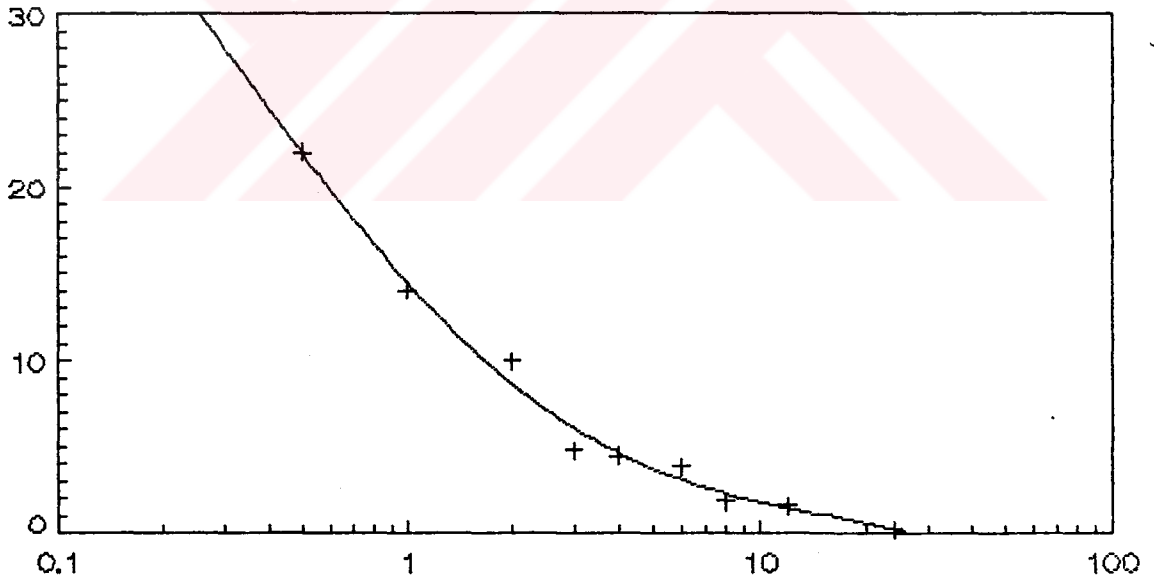
**Grafik 52:** Kontrol grubu 5.olgu amikasin yarılanma zamanı



**Grafik 53:** Kontrol grubu 6.olgu amikasin yarılanma zamanı



**Grafik 54:** Kontrol grubu 7.olgu amikasin yarılanma zamanı



**Grafik 55:** Kontrol grubu 8.olgu amikasin yarılanma zamanı