

ANTİBİYOTİK OTOTOKSİSİTESİ

Can KARATAY

Ototoksik ilaç kullanan hekimlerin, muhtemel odituar ve vestibüler toksisite tablosunu tanımları gerekmektedir. Ancak bu sayede hastaların en az, ya da hiç zarar görmeden tedavilerini tamamlamaları mümkün olabilecektir. Ototoksik ilaçlar grubu içerisinde büyük bölüm antibiyotiklere aittir. Aminoglikozid grubu antibiyotikler, vankomisin ve eritromisin başlıca ototoksik antibiyotikleri oluşturmaktadır.

AMİNOGLİKOZİDLER

Gram negatif çomaklar üzerine bakterisidal etkisi olan bu antibiyotikler; streptomisin, dihidrostreptomisin, kanamisin, gentamisin, neomisin, amikasin, tobramisin, sisomisin ve netilmisin olarak sıralanabilmektedir. Eksperimantal çalışmalar ile farklı aminoglikozidlerin ototoksisiteleri değerlendirilmiştir. Genelde toksik etkilerini renal fonksiyonları bozuk hastalarda göstermektedirler. Dihidrostreptomisin ve kanamisin odituar (koklear) sistemi öncelikli etkilerken, streptomisin ve gentamisin vestibüler sistem üzerine daha toksik olarak gözlenmektedir. Ancak tüm bu ilaçlar ile aynı anda odituar ve vestibüler toksisitenin gelişebileceği unutulmamalıdır.

Odituar sistemde akut bir harabiyet durumunda ilk belirti genelde tinnitusdur. Aminoglikozidlere bağlı gelişen işitme kayıpları başlangıçta yüksek frekanslarda gözlenmektedir. İlerleyen dönemlerde düşük frekanslarda da kayıplar gözlenirken, hastaların 3000-4000 Hz frekanslarda 25-30 desibel işitme kaybı gelişmeden bunu farketmeyebileceği unutulmamalıdır. Genel kural olarak ilaç kullanımının kesilmesini takiben 2-3 haftadan daha uzun süren koklear toksisiteler kalıcı olarak kabul edilmektedir. Hastalarda tinnitus sorgulanması yanında yüksek frekanslarda kaybı tespit edebilecek "yüksek frekans odimetri" ve "otakustik emisyon" tetkikleri yol gösterici olacaktır.

Vestibüler fonksiyon kayıpları da (kliniği vertigo ve denge kaybıdır) genelde bilateral olmakta ve kokleadaki gibi tüylü hücrelerin kaybıyla seyretmektedir. Tüylü hücre harabiyeti utriküler ve sakküler makülada gerçekleşmektedir. Elektronistagmografi, postürografi aracılığı ile gerek duyulan hastalarda vestibülo-oküler refleksler monitörize edilmelidir.

Randomize çift kör bir çalışmada, gentamisin ve tobramisin ototoksisitesi karşılaştırılmıştır. Gentamisinde % 15 olarak gözlenen oran tobramisinde % 10 olarak saptanmıştır. Genel olarak literatürde kabul edilen ototoksisite oranları gentamisin için % 15, tobramisin için % 10, netilmisin için % 2 ve amikasin için % 10 olarak gözlenmektedir. Ototoksisitenin eş zamanlı loop diüretik kullanımı ile arttığı bilinmektedir. Özellikle etakrinik asit, stria vasküleriste hücresel yıkıma yol açmaktadır. Günümüzde etakrinik asit yerine kullanılan furosemidin daha az ototoksik olduğu kabul edilir. Ototoksisite için 1000 mg İV'den yüksek doz uygulanım ya da 25 mg/dak.'dan daha yüksek infüzyon uygulanımı gerekmektedir. Ototoksisite, gentamisin uygulanan bir hastada İV diüretik kullanımını takiben 2-3 saat içerisinde gelişebilmekte ve genelde kalıcı olmaktadır.

Ototoksisite için risk faktörleri tam olarak belirlenememiş olsa da, bakteriyemi ve yüksek ateşi olan hastalarla birlikte BUN ve kreatinin düzeyleri yüksek hastalar aminoglikozid toksisitesi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Ototoksik İlaçların Monitörizasyonu

Uygun tedavi dozunun ayarlanması ve muhtemel ototoksisiteye yol açabilecek yüksek kan seviyelerinden kaçınabilmek için aminoglikozidlerin konsantrasyonları monitörize edilmelidir. Serum seviye tespitinde normal renal fonksiyonu olan hastalarda pik serum düzeyi birinci ve ikinci gün ölçümlerini takiben, haftalık ölçülürken, birinci hafta sonunda kararlı kan düzeyi (KKD) ölçümü yapılmaktadır. Pik seviye ölçümleri ilaç uygulanımını takiben bir saat sonra, KKD ölçümleri ise uygulanacak dozdan 15 dakika önce yapılmaktadır. Renal fonksiyonu bozuk ancak stabil hastalarda bu ölçümler ilk 2 günde gerçekleştirilirken instabil hastalarda takipler günlük yapılmalıdır. Her ilaç için belirlenmiş dozaj ve farklı kan seviye düzeyleri dikkatlice konsülte edilmelidir.

Günümüzde odituar monitörizasyona hasta ototoksisite açısından yüksek riskli değilse gerek görülmemektedir. Yüksek riskli hastalar ise şöyle sıralanabilir:

- *Renal fonksiyonları bozuk hastalar
- *Öncesinde aminoglikozid tedavisi uygulanmış hastalar
- *Tedavisi sırasında yüksek kan düzeyi gerektiren hastalar
- *Tedavi öncesi işitme ya da vestibüler patolojisi bulunan hastalar
- *Vestibüler ya da işitme fonksiyon kaybı profesyonel hayatlarını etkileyecek olan hastalar (Pilot, ses sanatçısı).

VANKOMİSİN

Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarında tercih edilen vankomisin, glikopeptid bir antibiyotiktir. Vankomisinin ototoksisitesi ile ilgili literatür bilgisi açık değildir. Bir yarıda vankomisine atfedilen reversibl ototoksisiteli hastada eşzamanlı eritromisin ve aminoglikozid kullanımı mevcuttur. Literatürde aminoglikozidlerin plazma ve periferikde kümülasyonuna yol açmak suretiyle ototoksisitelerini arttırdığına yönelik kobay çalışmaları da sonuçsuz kalmıştır. Ayrıca 2. ve 3. trimesterde kullanılan vankomisinin bebekte nefrotoksisiteye yol açmadığı gözlenmiştir.

ERİTROMİSİN

1952 yılından beri sıkça kullanılan makrolid bir antibiyotik olan eritromisin için bu güne kadar bildirilmiş 32 adet geçici sinirsel tipte işitme kayıplı olgu mevcuttur. Olguların tümünde yüksek plazma seviyesi ya da renal fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Eritromisinin indükleyebileceği toksisiteden korunmak için:

- *Günlük eritromisin dozu 1.5 gramı aşmamalıdır.
- *Renal, hepatik disfonksiyonlu hastalarda ve yaşlı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası odigramlar çekilmelidir.
- *Eşzamanlı loop diüretik, cisplatin ya da aminoglikozid kullanımından kaçınılmalıdır.