

AMINOGLYCOSIDE GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN KLİNİK KULLANIMI

H.Erdal AKALIN

Clinical usage of aminoglycoside group antibiotics.

Aminoglycoside grubu antibiyotikler kanamycin'in sistemik olarak kullanılmaya başlandığı 1957 yılından bu yana ciddi Gram negatif bakteriyel infeksiyonların tedavisinde önemli yeri olan bir antibiyotik grubudurlar. Uzun yıllardan bu yana kullanılmaları sonucunda özellikle dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yan etkilerinin bazılarının önemli oluşu son zamanlarda kullanımlarını sınırlandırmıştır. Bütün bunlara rağmen aminoglycoside'ler halen önemli kullanım yeri olan antibiyotiklerdir. Aminoglycoside grubu antibiyotikler iki değişik mantardan sentez edilmişlerdir. Bunların bir grubu *Streptomyces* (-mycin), diğerleri ise *Micro-monospora* (-micin) mantarlarından geliştirilmişlerdir (Tablo 1).

Tablo 1. Aminoglycoside antibiyotikler.

Streptomyces grubu	Micromonospora grubu
Streptomycin	Gentamicin*
Neomycin	Sisomicin*
Kanamycin	Netilmicin*
Tobramycin*	
Amikacin*	

* Sistemik infeksiyonların tedavisinde kullanılanlar.

İn-vitro antibakteriyel aktiviteleri: Aminoglycoside antibiyotikler ribosomlara bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe ederler. Primer etkilerini 30S ribosomal subünite bağlanarak gerçekleştirirler. Aminoglycoside'lerin bu etkisi bakterisidaldir. Bu ilaçların önemli bir özellikleri, ortamdan uzaklaştırıldıkları halde antibakteriyel etkilerinin devam etmesidir (post-antibiotic effect).

Aminoglycoside grubu antibiyotikler genel olarak tüm aerobik Gram negatif basillere etkilidirler. Bunlara ek olarak *Staphylococcus* ve *Enterococcus*'a da in-vitro aktiviteleri vardır. Diğer Gram pozitif bakteriler ile anaerobik bakterilere etkileri yoktur. Tablo 2'de bu grup antibiyotiklerin etkili oldukları bakteriler gösterilmiştir. Aminoglycoside grubu antibiyotiklere karşı direnç bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle direnç paternleri yakından izlenmelidir.

Tablo 2. Aminoglycoside antibiyotiklerin antibakteriyel aktiviteleri.

Gram negatif bakteriler:	Gram pozitif bakteriler:
E.coli	Staphylococci
Enterobacter spp.	Enterococci
Klebsiella spp.	
Proteus spp.	
Pseudomonas aeruginosa	
Serratia spp.	
Acinetobacter spp.	
Providencia spp.	
Diğer aerobik basiller	

Doz ve kullanılış şekli: Gentamicin, tobramycin ve netilmicin'in günlük dozu 3-5 mg/kg'dır. Kanamycin ve amikacin ise günde 15 mg/kg dozda kullanılır. Gentamicin, tob-

ramycin ve netilmicin üç eşit dozda ve 8 saatte bir, kanamycin ve amikacin iki eşit dozda ve 12 saatte bir intramüsküler veya intravenöz uygulanır. Son yıllarda aminoglycoside antibiyotikler tek dozda verilmeye başlanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Günlük dozun tümü tek doz verilmekte, bu uygulama ile "post-antibiotic effect" den yararlanılmakta ve yan etkiler azalmaktadır. Normal renal fonksiyonları olan hastalarda 2 mg/kg gentamicin, tobramycin veya netilmicin verilmesinden 30 dakika sonra genellikle 4-8 mg/L serum tepe (peak) düzeyi elde edilir. Sekiz saat sonra ise vadi (trough) düzeyi 2mg/L altındadır. Aynı değerler amikacin için 15-25 mg/L tepe, 4-10 mg/L vadi şeklindedir.

Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda aminoglycoside kullanımı sırasında serum düzeylerini izlemek şarttır. Doz aralıkları elde edilen değerlere göre saptanır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda verilecek aminoglycoside dozu ve doz aralıkları iki şekilde ayarlanabilir:

1) Yükleme dozu verildikten sonra (2 mg/kg gentamicin, tobramycin, netilmicin, 7.5 mg/kg amikacin) ilk üç antibiyotik için doz aralığı kreatinin x 8, amikacin için kreatinin x 9 şeklinde hesaplanır. Her idame doz bu aralıklarla verilir.

Örnek:

Antibiyotik : Gentamicin (5 mg/kg)

Hastanın ağırlığı: 60 kg

Kreatinin : 5 mg/dl

İlk doz : $2 \times 60 = 120$ mg

İdame doz : $5 \times 60 = 300$ mg/3 = 100 mg

Doz aralığı : $5 \times 8 = 40$ saat.

2) İkinci yöntem kreatinin kleransının hesaplanmasına dayanır. Kreatinin kleransı Cockcroft-Gault eşitliği ile hesaplanır:

Kreatinin kleransı: $(140 - \text{yaş}) (\text{ağırlık, kg}) / 72 \times \text{serum kreatinin}$

Kadınlar için bulunan rakamın 0.85 ile çarpılması gerekir. Hesaplanan kreatinin kleransa göre ilaç dozu ayarlanır.

Örnek:

Antibiyotik : Gentamicin (5 mg/kg)

Hastanın yaşı : 70

Ağırlığı : 60 kg

Kreatinin : 3 mg/dl

Cinsi : Erkek

Kreatinin kleransı : $(140-70) 60 / 72 \times 3$

Kreatinin kleransı : $4200 / 216 = 19.4$ mg/dl

İlk doz : $2 \times 60 = 120$ mg

İdame doz : $5 \times 60 = 300 / 3 = 100 \times 19.4 = 19.4$ mg

20 mg her 8 saatte bir veya 60 mg/gün.

Normal renal fonksiyonu olan hastalarda aminoglycoside serum düzeylerini tedavinin ikinci ve yedinci günü saptamakta yarar vardır. Eğer tedavi uzun sürecek ise her 5-7 günde bir bu düzeyleri tekrarlamak gerekir. Serum düzeyleri parenteral uygulamadan 30 dakika sonra (tepe) ve bir sonraki dozdan hemen önce (vadi) ölçülmelidir. Tepe düzeyleri verilen dozun yeterliliği hakkında bilgi verir. Vadi düzeyleri hem nefro, hem de ototoksitesite ile yakından korelasyon gösterir. Vadi düzeyi yüksek olanlarda bu toksik reaksiyonların görülme olasılığı fazladır.

Aminoglycoside'ler hem hemo- hem de peritoneal dializ ile atılırlar. Altı-sekiz saatlik hemodializ sonrasında aminoglycoside'in yaklaşık % 50'si atılır. Bu nedenle her hemodializ sonrasında, aminoglycoside alan hastalara idame dozunun yarısı verilmelidir. Peritoneal dializ sırasında temizlenen aminoglycoside miktarı daha azdır. Düzeylere göre uygulama yapılmalıdır.

Aminoglycoside'ler tüm beta-laktam antibiyotiklerce inaktive edilirler. Bu nedenle aynı sıvı içinde, bir arada verilmeleri uygun değildir. Kombine tedavi sırasında belli aralıklarla, ayrı i.v. setler kullanılarak verilmelidirler.

Aminoglycoside antibiyotiklerin farmakokinetikleri ileri derecede obesitesi olan hastalarda, yeni doğanlarda, ileri derecede asit, ödem gibi sıvı tutulumu olanlarda, ağır yanıklı hastalarda ve sistik fibrosisli çocuklarda farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle bu hastalarda düzeylerin izlenmesi gereklidir.

Yan etkileri: Aminoglycoside grubu antibiyotiklerin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, ototoksisite ve nöromusküler blok yapmalarıdır. Diğer reaksiyonlar nadirdir ve önemli bir sorun yaratmazlar (Tablo 3).

Tablo 3. Aminoglycoside antibiyotiklerin yan etkileri.

Major yan etkileri:

Nefrotoksisite
Ototoksisite (işitme ve vestibular)
Nöromusküler blok

Minor yan etkileri:

Hipersensitivite reaksiyonları (deri döküntüsü, v.b.)
Kemik iliği depresyonu (nötropeni)
Miyokardit
Faktör V antagonizmi
Diare

Nefrotoksisite: Aminoglycoside antibiyotik uygulanan hastaların % 8-26'sında hafif-orta şiddetli böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu hemen her zaman geri dönüktür; kalıcı böbrek yetmezliği son derece nadir bildirilmiştir. Değişik aminoglycoside'lerin nefrotoksisitesi farklıdır. Gentamicin diğerlerine oranla daha nefrotoksiktir. Tobramycin ve amikacin gentamicin'den, netilmicin ise hepsinden daha az oranda nefrotoksisiteye neden olurlar. Nefrotoksisite gelişme riskini arttıran bazı faktörler vardır. Bunlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Aminoglycoside nefrotoksisitesinde risk faktörleri.

1) İlaça bağlı faktörler:

- Doz, tedavi süresi, doz rejimi (tek doz uygulamada nefrotoksisite daha az gözlenmiştir)
- Daha önce aminoglycoside kullanımı
- Seçilen aminoglycoside

2) Hastaya bağlı faktörler:

- Yaş
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Ağır hastalık tablosu (şok, hipovolemi, hiponatremi v.b.)
- Diğer bazı faktörler

3) Beraberinde kullanılan ilaçlar:

- Diüretikler (furosemide)
- Cyclosporin
- Amphotericin B
- Cisplatin
- Vancomycin
- Cephalothin

Aminoglycoside nefrotoksisitesi genellikle non-oligürik renal yetmezlik şeklinde kendini gösterir. İdrarda hücre, protein, hiyalen ve granüler silendirler bulunabilir. Hafif-orta derece-

de BUN ve kreatinin artması vardır. Verilen ilaç kesildikten sonra bütün bulgular geri döner. Toksikite proksimal tubuler hücreler üzerindedir ve bunlar rejenere olabilen hücreler olduğu için kalıcı bir olay gelişmesi çok nadirdir.

Ototoksosite: Aminoglycoside'ler 8.kafa çiftinin her iki komponentine de (duyma ve vestibular fonksiyon) toksik etkiye bulunurlar. Bu toksite geri dönücü değildir, kalıcıdır. Streptomycin ve gentamicin daha çok vestibular, amikacin ve kanamycin daha çok işitme kaybına neden olurlar. Netilmicin kullanımı sırasında her iki fonksiyon bozukluğuna da diğerlerine oranla daha az rastlanır. Vestibular toksitesi olan hastalarda önce başağrısı, sonra kulak çınlaması, vertigo, nistagmus ve ataksi gelişir. Bu belirti ve bulgular zamanla biraz azalırsa da tamamen kaybolmaz. İşitme kaybı önce yüksek frekanslı seslere karşı gelişir, daha sonra tam sağırlığa kadar gidebilir. Bazı hastalarda işitme kaybı 12-18 ay içinde düzelebilir.

Nöromusküler blok; oldukça nadir görülür. Myasthenia gravis'li hastalarda, anestezi sonrasında, intraperitoneal veya intraplöral kullanım sırasında ortaya çıkabilir. İntravenöz Ca^{++} tedavisi bu yan etki sırasında uygulanabilir.

Diğer yan etkileri hipersensitivite reaksiyonları, nötropeni v.b. son derecede nadir görülmür.

Klinik kullanımları: Aminoglycoside antibiyotikler ciddi Gram negatif bakteriyel infeksiyonların tedavisinde tek başlarına veya başka bir antibiyotikle kombine olarak kullanılırlar (Tablo 5).

Tablo 5. Aminoglycoside antibiyotiklerin klinik kullanımları.

Tek başlarına:

Gram negatif bakteriyel infeksiyonlar
Üriner sistem infeksiyonları
Nosokomial pnömoni
Menenjit
Bakteremi
Diğer (osteomyelit, peritonit, v.b.)

Kombine tedavide:

Psödomonal infeksiyonlar
İnfektif endokardit
Brucellosis
Nötropenik konakçıda ciddi infeksiyonlar
Tüberküloz
İntraabdominal veya pelvik infeksiyonlar

1. Tek başlarına kullanımları:

Aşağıda belirtilen Gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlarda aminoglycoside antibiyotikler kullanılabilirler.

a. Üriner sistem infeksiyonları: Duyarlı Gram negatif bakterilerle gelişen alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarında başarı ile kullanılmaktadırlar. Hastanede gelişen, komplikasyonlu üst üriner sistem infeksiyonlarında veya katetere bağlı ürosepsislerde amikacin, kültür sonucu alınıncaya kadar tercih edilmelidir.

b. Gram negatif pnömoni: Nosokomial pnömonilerin büyük çoğunluğu Gram negatif bakterilerle gelişir. Bu infeksiyonların tedavisinde aminoglycoside'ler tek başlarına veya çoğu zaman antipsödomonal bir beta-laktam ile birlikte kullanılabilirler. Hastane dışında gelişen pnömonilerin tedavisinde aminoglycoside'lerin yeri yoktur.

c. Gram negatif menenjit: Yeni doğan menenjitleri ile cerrahi sonrası gelişen nosokomial menenjitlerin çoğunda etken Gram negatif bakterilerdir. aminoglycoside'lerin serebrospinal sıvıya penetrasyonları iyi olmadığı için bu infeksiyonlarda intratekal veya intraventriküler kullanımları gerekir. Gram negatif menenjitlerde bugün 3.kuşak sefalosporinler (cefotaxime, ceftriaxone gibi) tercih edilmektedir. Ancak psödomonal menenjitlerde aminoglycoside ve beta-laktam kombinasyonu kullanılması şarttır.

d. Gram negatif bakteremi: Özellikle nosokomial Gram negatif bakteremisi olan veya olduğu düşünülen hastalarda aminoglycoside'ler, özellikle de amikacin ilk akla gelecek antibiyotiklerden biridir. Aminoglycoside'ler Gram negatif bakteremide başarı ile kullanılmışlardır.

e. Diğer Gram negatif bakteriyel infeksiyonlar: Osteomyelit, peritonit, ampiyem, bilier infeksiyonlarda da aminoglycoside'ler kullanılabilirler.

2. Kombinasyon antibiyotik tedavisi:

Aminoglycoside antibiyotikler pek çok bakteriye karşı diğer antibiyotiklerle kombine edildikleri zaman sinerjistik etki gösterirler. Bu özellikleri bazı infeksiyon hastalıklarında diğer antibiyotiklerle birlikte kullanımlarına neden olmuştur.

a. Psödomonal infeksiyonlar: Aminoglycoside'lerle birlikte bir anti-psödomonal beta-laktam antibiyotik kullanılmaktadır. Bu kombinasyon çoğu zaman sinerjistikdir.

b. İnfektif endokardit: Streptokokal ve enterokokal endokarditte aminoglycoside (streptomycin veya diğerleri) ve penicillin kombinasyonu sinerjistik etki gösterirler.

c. Brucellosis: Tetracycline veya doxycycline ile streptomycin kombinasyonu standart tedavilerden biridir.

d. Nötropenik konakçı: Bu hastalarda ateşli hecmeler sırasında uygulanan empirik antibiyotik tedavilerinde çoğu zaman aminoglycoside ve bir anti-psödomonal beta-laktam kombinasyonu kullanılmaktadır.

e. Tüberküloz (streptomycin).

f. İntraabdominal ve pelvik infeksiyonlar: Özellikle anti-anaerobik etkili bir antibiyotik ile kombine edilerek bu infeksiyonlarda kullanılmaktadırlar.

Değişik aminoglycoside'lerin kullanımları biraz farklılık göstermektedir.

Streptomycin tüberküloz, brucellosis, infektif endokardit ve bazı riketsial infeksiyonlarda diğer aminoglycoside'lere tercih edilir.

Gentamicin, tobramycin ve netilmicin birbirlerine geçerli olarak kullanılabilirler. Ancak nefro ve ototoksisite riski yüksek hastalarda (ileri yaş gibi) netilmicin tercih edilmelidir.

Amikacin, diğer aminoglycoside'lere dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonlarda kullanılmalıdır. Daha çok nosokomial infeksiyonlarda tercih edilen aminoglycoside'dir.

Özellikle son yıllarda uygulama yeri bulan günde tek doz kullanımları ile aminoglycoside antibiyotikler, daha uzun bir süre infeksiyon hastalıklarının tedavisindeki yerlerini koruyacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Akalın H E, Lolans V: Comparison of enzyme-mediated aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli in Turkey and the United States, *J Infect Dis* 148: 1128 (1983).
2. Akalın H E, Torun M, Alaçam R: Aminoglycoside resistance patterns in Turkey, *Scand J Infect Dis* 20: 199 (1988).
3. Beaucaire G, Leroy O, Beuscart C, Karp P, Chidiac C, Caillaux M and the Study Group: Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl C): 91 (1991).
4. Kahlmeter G, Dahlager J I: Aminoglycoside toxicity-a review of clinical studies published between 1975 and 1982, *J Antimicrob Chemother* 13 (Suppl A): 9 (1984).
5. Shannon K, Phillips I: Mechanisms of resistance to aminoglycosides in clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 9: 91 (1982).
6. Ter Braak E W, De Vries P J, Bouter K P, Van der Vegt S G, Dorresstein G C, Nortier J M et al: Once-daily dosing regimen aminoglycoside plus beta-lactam combination therapy of serious bacterial infections: Comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone, *Am J Med* 89: 58 (1990).
7. Van der Auwere P, Klastersky J: Serum bactericidal activity and postantibiotic effect in serum of patients with urinary tract infection receiving highdose amikacin, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1061 (1987).
8. Willke A: Aminoglikozid grubu antibiyotikler, "Akalın H E (ed): *Antibiyotikler*" kitabında s.84, TTB Yayınları, Ankara (1989).