

Aminoglikozidlerin Klinik Kullanımı

Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCOĞLU

Aminoglikozidler özellikle gentamisin, tobramisin, netilmisin betalaktam antibiyotiklerle sinerjistik etki göstermeleri nedeniyle febril nötropeni, ciddi hastane infeksiyonları, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, stafilokok, enterokok infeksiyonlarının ampirik tedavisinde betalaktam antibiyotiklerle birlikte uzun yıllardır kullanılmaktadır. Aminoglikozidlerin toksisiteleri nedeniyle kullanımları genellikle çekince oluşturmaktadır, fakat günde tek doz uygulama, kısa süreli kullanım ve ekonomik olmaları kullanımlarını cazip kılmaktadır.

Klinik Endikasyonlar

Aminoglikozidler yaşamı tehdit eden özellikle gram negatif aerobik mikroorganizmaların etken olabileceği infeksiyonlarda betalaktam antibiyotiklerle birlikte ampirik tedavide kullanılır (Tablo 1). Özellikle direnç sorununun daha sık görüldüğü nozokomiyal infeksiyonlarda aminoglikozidler önemli bir seçenektir.

Tablo 1. Aminoglikozidlerin Kombine Tedavide Ampirik Kullanımı

Bakteriyemi
Yanık infeksiyonları
İnfektif endokardit
İntraabdominal infeksiyonlar
Postravmatik, postoperatif menenjit
Nötropenik ateş
Göz infeksiyonları
Osteomyelit/Septik artirit
Malign otitis eksterna
Nozokomiyal pnömoni
Akut piyelonefrit
Pelvik inflamatuvar hastalık
Deri ve yumuşak doku infeksiyonları

Yaşamı Tehdit Eden Ciddi İnfeksiyonlar

Hastane dışında kazanılmış ciddi infeksiyonlar daha önceden antibiyotik tedavisi gören veya hastaneden yatırılarak tedavi edilmiş olgularda gelişmişse etken mikroorganizmalarda direnç sorunu olabilir, bu nedenle tedavide betalaktam aminoglikozid kombinasyonu uygun bir seçenektir. Hastane infeksiyonlarında ise özellikle tek antibiyotikle tedavi sırasında direnç geliştirme potansiyeli yüksek olan Pseudomonas spp., Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii ve Acinetobacter spp. gibi gram negatif basil infeksiyonlarından şüpheleniliyorsa ampirik tedavi rejimine aminoglikozid eklemek yararlıdır. Aminoglikozid seçiminde aminoglikozid direnç oranları yol göstericidir. Gentamisin direnci düşükse (% 1-5) gentamisin kullanılabilir, gentamisin direncinin yüksek olduğu ünitelerde ise amikasin ampirik tedavide tercih edilir.

Ampirik tedavi başlanan olgularda tedaviden bir iki gün sonra hastanın klinik durumunun stabilleşmesinin yanısıra ilk alınan mikrobiyolojik incelemelerde sonuçlanmış olur ve tedavi

yeniden gözden geçirilebilir (tablo 2). Eğer *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmişse aminoglikozidle birlikte tedaviye antipsödomonal etkili bir betalaktam antibiyotikle devam edilir. *Psödomonas* suşlarına karşı en etkili aminoglikozidler tobramisin ve amikasin'dir. Bu nedenle *psödomonas* infeksiyonlarında tercih edilirler. Eğer etken *Serratia* spp. ise etkinliği en fazla olan gentamisin tedavide yer almalıdır. Diğer aerobik gram negatif bakterilere karşı amikasin, gentamisin, netilmisin ve tobramisin etkinlikleri benzerdir. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavinin ikinci, üçüncü gününde toksisiteyi azaltmak için kombinasyondan aminoglikozid çıkartılabilir.

Tablo 2. Aminoglikozidlerin Spesifik Endikasyonları

Patojen	Aminoglikozid*	Kombine Edilen Antibiyotik
Aerobik gram-negatif basil		
<i>Klebsiella</i> spp.	A, G, N, T	APP, GSS
<i>Enterobacter aerogenes</i>	A, G, N, T	APP, GSS
<i>Serratia marcescens</i>	G	APP, GSS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	T	APP, APS
<i>Francisella tularensis</i>	S, G	-
<i>Brucella abortus</i>	G, St	Doksisiklin
<i>Yersinia pestis</i>	S, G	-
<i>Vibrio vulnificus</i>	A, G, N, T	GSS
Aerobic gram-pozitif kok		
<i>Viridans streptokok</i>	G	Penisilin G
<i>Enterococcus faecalis</i>	G	Penisilin G
<i>Staphylococcus aureus</i>	G	Nafsilin
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	G	Vankomisin (rifampin)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Sp	-
<i>Mycobacterium avium-Intracellulare</i>	A	Çoklu antitüberküloz ilaç
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	S	Çoklu antitüberküloz ilaç
<i>Entamoeba histolytica</i>	P	-
<i>Cryptosporidium parvum</i>	P	-

A: Amikasin, G: Gentamisin, N: Netilmisin, P: Paromomisin, S: Streptomisin, Sp: Spektinomisin, T: Tobramisin
APP: Antipsödomonal penisilin, APS: Antipsödomonal sefalosporin, GSS: Geniş spektrumlu sefalosporin

Nötropenik Ateş

Aminoglikozidler antipsödomonal penisilinler (tikarsilin, mezlosilin, piperasilin, tikarsilin/klavulonik asid, piperasilin/tazobaktam), sefalosporinler veya karbapenemlerle birlikte nötropenik ateşin ampirik tedavisinde ilk seçenektir. Aminoglikozid betalaktam kombinasyonu kullanıldığında inaktivasyon oluşabileceği için bu iki grup antibiyotik aynı infüzyon içinde ve aynı zamanda verilmemelidir.

Karınıçi İnfeksiyonlar

İntraabdominal infeksiyonlarda anaeroblara etkili olan karbapenemler veya betalaktamaz inhibitörlü antibiyotiklerle birlikte (ampisilin/sulbaktam, tikarsilin/klavulonik asid, sefoperazon/sulbaktam piperasilin/tazobaktam) kombine kullanılabilir. Bununla birlikte abse içerisinde asid ortamda aminoglikozidlerin etkinlikleri düşüktür. Geniş spektrumlu penisilinler, sefalosporinler, betalaktamaz inhibitörleri ve kinolonlar Gram negatif aerobik basillere karşı bu amaçla tek başına kullanılabilir. İlk kültürde *P. aeruginosa* or *Enterobacter* spp. üremesi halinde aminoglikozidlerin kombinasyonda yer alması tedavi etkinliğini % 5 - 18 artırmaktadır.

Enterokok İnfeksiyonları

Enterokoklara karşı hiç bir antibiyotik tek başına bakterisidal etki göstermez. Enterokokal endokardit tedavisinde gentamisin veya streptomisin genellikle ampisilin veya vankomisin ile birlikte kullanılır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) enterokok infeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir. Bu nedenle steril vücut sıvılarından ve ciddi yara infeksiyonlarından izole edilen enterokoklarda YDAD araştırılmalıdır. Gentamisine yüksek düzey direnç varlığında streptomisin kullanılabilir.

İntestinal İnfeksiyonlar

Paromomisin bir çok paraziter hastalığın tedavisinde önerilmektedir (Tablo 3). Paromomisin *Escherichia coli* ve *Salmonella* spp.'ye etkinliği nedeniyle turist ishali profilaksisinde de kullanılabilir.

Tablo 3. İntestinal İnfeksiyonlarda Paromomisin Kullanımı

Etken	Doz	Doz Aralığı	Süre
<i>Cryptosporidium</i>	25-35 mg/kg/gün	8 s	1 ay
<i>Dientamoeba fragilis</i>	25-35 mg/kg/gün	8 s	7 gün
<i>Diphyllobothrium latum</i>	1 g	15 dakika	4 doz
<i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i>	1 g	15 dakika	4 doz
<i>Hymenolepis nana</i>	25-35 mg/kg/g	8 s	5-7 gün
<i>Entamoeba histolytica</i> (taşıyıcı)	500 mg	8 s	7 gün

Hepatik Koma

Hepatik koma tedavisinde paromomisin (4 g/gün) veya neomisin (4-12 g/gün) 5-6 gün süreyle kullanılır.

Diğer İnfeksiyonlar

Streptomisin tüberküloz tedavisinde diğer antitüberküloz ilaçlarla, bruselloz tedavisinde ise doksisisiklin ile birlikte kullanılabilir, ayrıca tularemi ve veba tedavisinde tek başına etkilidir.

Aminoglikozidler nadiren hipersensitivite reaksiyonuna neden olurlar. Bu nedenle plevra, eklem sıvısı, periton, gibi seröz alanlara direkt uygulanabilirler, ayrıca metilmetakrilat prostetik eklem sementlerine karıştırılarak uygulanmaları ile infeksiyöz komplikasyonlar önlenilmektedir.

Aminoglikozidlerin aerosol olarak uygulanması ile balgamda daha etkin aminoglikozid konsantrasyonlarına ulaşılabilir, pulmoner fonksiyonlarda düzelme sağlar, ayrıca sistemik yan etki olasılığı da azalır. Aerosol formunun hastane dışında hastanın kendi kendine kullanabilmesi de önemli bir avantajdır. Kistik fibrozisde 300 mg dozunda günde iki defa 28 gün süreyle uygulanır. Sonra 28 gün ilaçsız dönemden sonra ikinci küre geçilir.

Profilaksi

Valvüler kalb hastalığı olan olgularda genitoüriner ve gastrointestinal girişimler enterokok bakteriyemisi açısından risk taşır. Girişim öncesi profilaktik olarak ampisilinle birlikte gentamisin kullanımı önerilmektedir. Penisilin allerjisi olan olgularda ampisilin yerine vankomisin kullanılabilir.

Elektif kolektomide infeksiyon riski barsakların mekanik temizliği ile azaltılmaya çalışır. Cerrahi girişimden 18-24 saat önce üç defa neomisin ve eritromisin oral olarak profilaktik kullanılır.

Aminoglikozid Dozu

Aminoglikozidlerin klasik dozları tablo 4’de verilmiştir. Yükleme dozu renal fonksiyondan bağımsızdır ve hızla tedavi edici düzeylere ulaşmak amacıyla verilir. Kritik olgularda yükleme dozları (Örneğin; Gentamisin: 3 mg/kg, amikasin: 9 mg/kg) artırılabilir. Tedavi başlangıcında ilk 48 saatte ve 3-4 günde bir aminoglikozidlerin etkin kan düzeyinin sağlanması ve toksisitenin izlenmesi açısından tepe ve vadi düzeyleri ölçülmelidir. Tepe düzeyi dozdan 30 dakika sonra, vadi düzeyi ise ikinci dozdan önce alınan serum örneklerinde ölçülür.

Tablo 4. Aminoglikozid Dozları

	Yükleme dozu (mg/kg)	Toplam (mg/kg)	Bölünmüş doz
Gentamisin	2	5.1	1.7 x 3
Tobramisin	2	5.1	1.7 x 3
Netilmisin	2	6	2 x 3
Amikasin	7.5	15	7.5 x 2
Streptomisin	7.5	15	7.5 x 2
İzepamisin	-	8-15	-

Aminoglikozid Tek Doz Uygulaması

Aminoglikozidler alternatif olarak günde tek doz kullanılabilir. Günlük total doz tek dozda infüzyon şeklinde verilir. Etkinliği yan etki sıklığı geleneksel kullanıma benzerlik gösterir. Doz sıklığının azalması hasta uyumunu artırmaktadır ve daha ekonomiktir. Tek doz aminoglikozid verilen hastalardan kreatin klirensi 60 ml/dakikadan fazla olan veya tedavi süresi 5 günden az olan olgularda serum aminoglikozid düzeylerinin ölçülmesine gerek yoktur. Toksikite ve klinik başarısızlık riski olan olgularda örneğin: yaşlılar, nefrotoksik ilaç alan olgular, şiddetli infeksiyon, 5 günden uzun süreli tedavi alanlarda serumda aminoglikozid düzeyi ölçülmelidir. Nötropenik ateşte bölünmüş veya tek doz aminoglikozid uygulamasının klinik etkinliği benzerdir. Enterokokal endokardit, hamilelik, sıvı dağılım hacminin arttığı hastalar, anazarka, kistik fibrozis, mikobakteri infeksiyonları, yanık olguları (% 20’den fazla), kreatin klirensi 20 ml/dakikadan az ve hemodializ olgularında günde tek doz aminoglikozid kullanımı önerilmez.

Renal Yetmezlik

Renal yetmezlikte ya aminoglikozidler aynı dozda verilir, doz aralığı uzatılır (Tablo 5), ya da doz aralığı sabit tutularak doz azaltılır. Doz aralığının artırılması daha yüksek tepe düzeyine ulaşma ve artmış bakteridal etki nedeniyle daha fazla tercih edilir. Dializ hastalarında dolaşımda bulunan aminoglikozidlerin dializ sırasında 2/3’ü uzaklaştırılır, bu nedenle ek doza gereksinim vardır. Şiddetli infeksiyonu olan olgularda dializ sonrası aminoglikozid dozundan sonra tepe düzeyinin ölçümü önerilir.

Tablo 5. Renal Yetmezlikte Çoklu Doz Aminoglikozid Kullanımı

Aminoglikozid	Doz	Doz Aralığı Kreatin Klirens (ml/dak)					Hemodiyaliz Ek Doz
	mg/kg	>90	80- 90	50- 80	10- 50	< 10	mg/kg
Gentamisin	1.7	8	12	12-24	24-48	48-72	1-2
Tobramisin	1.7	8	12	12-24	24-48	48-72	1-2
Netilmisin	2 8	8	12	12-24	24-48	48-72	2
Amikasin	7.5	12	12	12-24	24-48	48-72	5-7

Tek doz aminoglikozid uygulamasında kreatin klirensi göre doz aralığı seçimi tablo 6'da verilmiştir. Erkeklerde kreatin klirens hesaplanmasında aşağıdaki formül uygulanır. Kadınlarda ise çıkan değer 0.85 ile çarpılır.

Kreatin klirensi= (140-yaş)/ serum kreatinini

Tablo 6. Renal Yetmezlikte Tek Doz Aminoglikozid Kullanımı

Kreatin Klirens	Doz Aralığı
60-90	24 saat
40-59	36 saat
20-39	48 saat
<=20	Klasik doz şeması

Yan Etki

Aminoglikozidlerin en önemli yan etkileri ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksisite sıklığı % 5-10'dur. En sık streptomisin daha sonra ise sırasıyla tobramisin, amikasin ve netilmisin kullanımında ortaya çıkar. Nefrotoksiste riskini artıran faktörler; yaşlılık, altta yatan renal hastalık, hipotansiyon ve volüm düşüklüğü, hepatik yetmezlik, üç günden fazla tedavi süresi, doz aralıklarının sıklığı ve NSAID, ACE inhibitörü, vankomisin, amfoterisin B, diüretik veya intravenöz kontrast madde ile birlikte aminoglikozid kullanımıdır. Tedavi sırasında renal fonksiyonlar ölçülmelidir.

Ototoksisite geri dönüşümlüdür. En sık streptomisin, daha sonra sırasıyla amikasin, gentamisin, tobramisin ve netilmisin ototoksiye neden olur. Ototoksisite genellikle uzun süreli kullanımda (>14 gün) ortaya çıkar. Vestibüler toksisite gelişen hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, vertigo, nistagmus ve ataksi gelişir. Koklear toksisite gelişen hastalarda işitme kaybı, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk hissi olur. İşitme kaybı önce yüksek frekanslı seslere karşı gelişir, sonra tam işitme kaybına kadar gidebilir. İşitme azlığı geç fark edildiği için hastalar mümkünse odiyogramlarla izlenmelidir. İleri yaş, mevcut kulak rahatsızlığı, uzun süreli tedavi, tekrarlayan aminoglikozid kullanımları, birlikte loop diüretiklerinin (etakrinik asid) veya ototoksik ilaç kullanımı gibi faktörler koklear toksisite riskini artırır. Koklear ve vestibüler toksisite aynı hastada görülebilir. Genellikle ototoksisite ciddi hasar yoksa geri dönüşümlüdür.

Nörotoksisite daha çok streptomisin kullanımına bağlı olarak ve oldukça nadir görülür. Nöromusküler blokaj myastenia gravis ve parkinson hastalığı olan kişilerde, anestezi sonrası ve aminoglikozidlerin intraperitoneal veya intraplevral kullanımları sırasında ortaya çıkabilir. Nöromusküler blokaj gelişirse kalsiyum glukonat uygulanması ile geri döner. Nöromusküler blokaj aminoglikozidlerin 20-30 dakika infüzyon şeklinde verilmesi ile önlenir.

Aminoglikozidlerin diğer yan etkileri; deri döküntüsü ve eozinofili (streptomisin dışında) oldukça nadir görülür.

Kaynaklar

1. Ali MZ, Goetz M. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796-809.
2. Bailey T, Little J, Littenberg B, et al. A meta-analysis of extended interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:786-795.
3. Barza M, Ioannidis J, Cappelleri J, et al: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: A meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-345.
4. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. *Flora* 1999;4:114-119.
5. Freeman Cd, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677-686.
6. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th. Ed. Churchill Livingstone, New York. 2000:307-336.
7. Leblebicioğlu H, Saniç A, Günaydın M, Şencan İ, Dabak N, Nas Y. In vitro elution of vancomycin and netilmicin from bone cement. *Clinical Microbiology and Infection* 1996;3:211-213.
8. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. In: Reese RE, Betts RF. (eds). *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 4th. ed. Little Brown & Co, Boston. 1996:1059-1395.
9. Willke A. Aminoglikozidler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 1996:143-149.