

Aminoglikozid Antibiyotikler ve Günde Tek Doz Kullanımları

Reşit Mıstık

Giriş

Aminoglikozid (AG) antibiyotikler hızlı bakterisid etkili, klinik etkinlikleri iyi ve yaygın kullanımları ile önemli bir antibiyotik grubudur. Bu özellikleri onların ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılabilen antibiyotikler grubuna girmelerini sağlamıştır.

Yapı ve Kimyasal Özellikleri

AG antibiyotikler birbirlerine glikozid bağları ile bağlanmış iki veya daha fazla amino şekerlerden oluşmuş bir antibiyotik grubudur. Amino şekerler ortada bir heksoz çekerdek olan aminosiklitle bağlanırlar.

pH 6-8 arasında oldukça stabildirler. pH 7.4'te ise güçlü bir pozitif yüke sahip olurlar (katyonik özellik). Bu güçlü polariteleri nedeniyle, hücrelerdeki anyonik moleküllere bağlanırlar (lipopolisakarid -LPS- ile hücre içindeki DNA ve fosfolipidlere) (1,2). Suda çok iyi erirler, organik çözücülerde erimezler. Alkali pH'de etkileri artar, asid pH'de ise azalır.

Etki Mekanizmaları

AG antibiyotikler elektrostatik etkiyle hücre duvarına hızla bağlanırlar. Bu faz pasiftir ve enerji gerektirmez (Gram-negatif bakterilerde LPS'ye, fosfolipidlerin polar ucuna ve anyonik dış membranın diğer proteinlerine). AG'ler normal olarak LPS'lere bağlanan Mg⁺⁺ ve Ca⁺⁺ iyonları ile rekabete girerek onların yerlerini alır. Sonuç olarak dış membran zedelenir, geçici bir giriş yeri oluşur ve duvarın normal permeabilite fonksiyonu bozulur (3).

Bu iyonik bağlanmadan sonra AG tutulumu iki enerjiye bağımlı faz (EBF) olarak gelişir. Bakterisid etkinin başlangıcı EBF-1 ve 2 arasındaki geçiş sırasında olur. Çoğu bakterilerin EBF-2'nin %25'inin tamamlanmasından önce ölümcül hasara sahip oldukları görülür. Daha yüksek eksternal AG konsantrasyonu daha hızlı bir şekilde EBF-2 tutulumunu tetiklemek için gerekli hücre içi ilaç konsantrasyonuna ulaşır (4). Hücre içine giren AG'ler büyük oranda 50S, daha az oranda ise 30S ribozomal altbirimlere bağlanırlar. Buralarda birçok bağlanma yeri gösterilmiştir. Sonuçta mRNA kodunun yanlış okunması ile [a] protein sentez oranı azalır, [b] hatalı protein yapımı olur. Ancak AG'lerin sağladığı bakteri ölümü multifaktöryeldir.

Daha yüksek bir transmembran elektrik potansiyeli AG'lerin daha fazla antibakteriyel etki yapmalarını sağlar. Anaerop şartlarda, düşük eksternal pH'de ve yüksek osmolaritesi olan kültür ortamında üreme transmembran elektrik potansiyelini azaltır. Bu şartların her birinde AG transportunun ve ilişkili olarak antibakteriyel aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle AG'ler anaerop bakterilere etkisizdir.

Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

[1] Polar yapıları nedeniyle gastroentestinal sistemden absorbe olmazlar. [2] Plazma tepe düzeylerine intramüsküler (İM) verildikten 30-60 dakika, intravenöz (İV) verildikten 30 dakika sonra ulaşılır. [3] Streptomisin hariç plazma proteinlerine çok az bağlanırlar. [4] Büyük ölçüde ekstraselüler sıvıya dağılırlar. [5] Dağılım hacmi genç erişkinlerde vücut ağırlığının %25-30'udur. [6] Kan-beyin, kan-BOS engelini zor geçerler. [7] Yenidoğanda BOS'a geçerler. [8] Safra içine girmezler (tıkanmalarda). [9] Salgı ve dokuların hücre içlerinde düşük düzeyde bulunurlar. [10] Renal korteks, iç kulak endo- ve perilenfinde yüksek yoğunluğa ulaşılır. [11] Plevra, sinovya, periton ve perikard boşluklarına iyi geçerler. [12] Vücutta metabolize olmazlar ve glomerüler filtrasyonla değişmeden böbreklerden atılırlar. Bu şekilde verilen dozun %80-90'ı 24 saatte idrarla atılır. İdrarda serumdan 80-100 kat daha yoğun olabilir (kreatinin klirensi 30 ml/dakika üzerinde ise) ve üriner sistem infeksiyonunu tedavi edecek düzeye ulaşılır (1-3). [13] Yarılanma ömürleri 2-4 saattir. [14] Yaş, obezite, malnütrisyon, renal fonksiyon bozukluğu gibi parametrelerle ilişkili olarak dağılım hacmi, eliminasyon yarı ömürleri değişir. [15] β-laktam antibiyotiklerle aynı sıvıda verilmezler. [16] Farklı derecelerde proksimal tubuluslardan reabsorbe olurlar. [17] Renal yetmezliklerde (kreatinin klirensi 40 ml/dakika altında) yarılanma ömürleri çok uzar. Üremik hastalarda bu süre 40-50 saat kadar olur (2).

Aminoglikozidlere Karşı Oluşabilen Antibiyotik Direncinin Mekanizmaları

AG'lere direnç mekanizmaları özetle üç başlık altında toplanabilir. İlki enzimatik modifikasyondur: [a] amino grubunun asetiltransferaz enzimi ile asetilasyonu, [b] hidroksil grubunun nükleotidil transferaz enzimi ile adenilasyonu ya da [c] hidroksil grubunun fosfotransferaz enzimi ile fosforilasyonu ile AG inaktive olur. Sonuçta ribozomlara bağlanma zayıflar, azalır ve EBF-2 uptake'i başarısız olur ve yüksek oranda direnç oluşur. Bu özellikler bakteriden bakteriye plazmid aracılığı ile geçer ve sık karşılaşılan bir direnç mekanizmasıdır.

İkinci olarak ribozomlardaki tek bir mutasyon ile AG'nin ribozoma bağlanma yerinin (reseptörün) değişimi ile direnç oluşabilir ki bu nadirdir ve tek bir AG'ye karşı oluşur. Son zamanlarda infeksiyöz endokardit etkenlerinde karşılaşılan streptomisin direncinin bu mekanizmayla oluştuğu bildirilmektedir (1,2).

Üçüncü mekanizma, AG uptake'inin değişmesidir ve antibiyotikler arasındaki çapraz direncin nedenidir. Direnç düzeyi enzimatik modifikasyondakinden daha azdır.

Toksosite

Nefrotoksosite: En önemli toksisitelere aittir. Farklı hasta gruplarında farklı olmak üzere %5-15 arasında görülür. Tedavinin başlangıcından 2-5 gün sonra geliştiği düşünülmektedir. Serum kreatinin düzeyinde 0.4-0.5 mg/dl'lik artış anlamlı olarak tanımlanmış ve nefrotoksosite olarak yorumlanmıştır (glomerüller filtratın azalması, konsantrasyon yeteneğinde azalma, serum kreatinin ve kan üre azotunda artış). Çoğunlukla nefrotoksosite gelişen olgularda oligüri yoktur. Çelişkili bilgiler nedeniyle mutlak toksosite riski ya da AG'ler arasında göreceli riskin hesaplanması zordur (5,6). Bazı deneysel çalışmalarda en az nefrotoksik ajanın netilmisin, bazılarında göre ise tobramisin olduğunu bildirmelerine ve nefrotoksosite oranları AG'ler arasında farklı olarak düşünülüp tartışılmasına rağmen, karşılaştırmalı çalışmalarda renal fonksiyonları saptamada aynı indikatörleri veya testleri kullanmadıkları için, tüm AG'lerin potansiyel nefrotoksisitelerini eşit olarak düşünmek gerekir (6). Nefrotoksosite (renal konsantrasyon bozukluğu, akut tübüler nekroz veya renal yetmezlik) ilacın renal kortekste birikme özelliğinden kaynaklanmaktadır. İlacın dozu ve kullanım süresiyle doğru orantılıdır. Çoğunlukla reversibildir. Nefrotoksosite indikatörü olarak, proteinüri, β_2 -mikroglobülin, N-asetil- β -D-glikozaminidaz, lizozim, kreatinin, kreatinin klirensi ve kan üre değerleri kullanılır (2).

Nefrotoksosite daha önce AG kullananlarda, yaşlılarda, subklinik renal hastalığı olanlarda, karaciğer yetmezliğinde, şok, hipovolemi veya hiponatremisi olanlarda daha sık görülür. Ayrıca, diüretik (fürosemid), sikloserin, amfoterisin B, vankomisin ve sefalotin kullananlarda nefrotoksosite insidansı artar. Bu gibi durumlarda, hipovolemi düzeltilmeli, riskli olgularda vadi düzeyi izlenmeli, mutlak indikasyon olmadıkça kullanılmamalı, kullanılacaksa kısa süreli kullanılmalı (7-10 gün) veya alternatif ilaçlar düşünülmelidir (1,2,7).

Vestibülo-koklear sinir toksisitesi: Sağırılık ve vertigo ile karşımıza çıkar. Vestibüler tutulum daha çok streptomisin,

tobramisin, gentamisin ve netilmisinde görülürken; koklear tutulum ise daha çok kanamisin ve amikasinde görülür.

Periferik nöropati: Seyrek görülür. Kürara benzer etki ile nöro-müsküler blokaj yapabilir. Bu nedenle myasthenia gravis ve Parkinson hastalığında kullanımları kontraindikedir (2).

Klinik Mikrobiyoloji

Gram-negatif aerob veya fakültatif anaerob bakterilere bakterisid etkilidir. Etki spektrumuna giren bakteriler, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Haemophilus* spp., *M. tuberculosis*, atipik mikobakteriler, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* ve *Brucella* spp.'dir. Etkisiz olduğu mikroorganizmalar ise pnömokoklar ve A grubu β -hemolitik streptokoklar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacterioides fragilis*, *Clostridium* spp. ve diğer anaerob bakteriler, *Rickettsia* spp. ve *Mycoplasma* spp.'dir.

Antimikrobik sinerji, hücre duvar sentezini bozan antibiyotiklerle kombine edildiğinde sağlanır. Bu antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve glikopeptidlerdir. Bu antibiyotiklerle kombinasyonu ayrı ayrı veya tek tek kullanımına göre daha yüksek ve güçlü bakterisid etki gösterir. Bakteriostatik antibiyotiklerle kombine edildiğinde ise antagonist etki gösterirler (tetrasiklin ve kloramfenikol).

Klinik İndikasyonları (1-4,7)

Ampirik tedavide, aerob Gram-negatif bakteri ve Gram-pozitif kokların meydana getirmesi olası kimi durumlarda kombine olarak kullanılırlar. Bunlar arasında sebebi belli olmayan ateş, yanık yarısı enfeksiyonları, infektif endokardit, intra-abdominal enfeksiyonlar, febril nötropeni, osteomyelit ve septik artrit, diyabetik hastalardaki eksternal otit, ventilatör ile ilişkili pnömoniler, pyelonefrit, pelvik inflamatuvar hastalık, infekte diyabetik ayak sayılabilir.

Spesifik tedavide ise aerob veya fakültatif anaerob Gram-negatif basil enfeksiyonlarında kullanılırlar (Tablo 1).

Cerrahi profilaksinde, kalp kapak hastalığı olup da *Enterococcus* spp. bakteriyemi riski olanlara uygulanacak genitoüriner ve gastrointestinal cerrahide ampicilin veya ampiciline allerji varsa vankomisin ile kombine olarak gentamisin verilebilir.

Aminoglikozidlerin Kullanım Yolu ve Dozları

AG'lerin bazıları yalnız İV (isepamisin 8-15 mg/kg/gün), bazıları yalnızca İM (streptomisin 1-2 gr/gün), bazıları oral (neomisin 3-12 gr/gün 6 saat arayla, paromomisin 2-4 gr/gün 6-12 saat arayla) bazıları hem İV hem de İM (gentamisin, tobramisin ve netilmisin 3-5 mg/kg/gün 8 saat arayla; buna karşılık amikasin ve kanamisin 15 mg/kg/gün 12 saat arayla) yolla kullanılırlar (8, 9). Diyalizle %50'si 6-8 saatte atılır. Bu nedenle diyalizden sonra idame dozunun yarısı verilmelidir. Renal yetmezliklerde doz kreatinin klirensine göre düzenlenir (Tablo 2).

Tablo 1. Tedavide Aminoglikozid Antibiyotiklerin Kullanıldığı Bazı Mikroorganizmalar

Bakteri	Aminoglikozidler	Kombine Edilen Ajanlar
<i>Klebsiella</i> spp.	A, G, T, N	GSS
<i>E. aerogenes</i>	A, G, T, N	GSS
<i>S. marcescens</i>	G	APP, GSS
<i>P. aeruginosa</i>	T	APP, APS
<i>F. tularensis</i>	S, G	-
<i>Brucella</i> spp.	S, G	Tetrasiklin
<i>Y. pestis</i>	S, G	-
Viridans streptokoklar	G	Pen G
<i>E. faecalis</i>	G	Pen G
MSSA	G	Nafsilin
<i>S. epidermidis</i>	G	Vankomisin + Rifampisin
<i>M. avium-intracellulare</i>	A	Diğer tüberküloz ilaçları
<i>M. tuberculosis</i>	S	Diğer tüberküloz ilaçları
<i>Cryptosporidium</i> spp.	P	-

A: amikasin, G: gentamisin, T: tobramisin, N: netilmisin, S: streptomisin, P: paromomisin, Pen G: penisilin G, GSS: Geniş spektrumlu sefalosporin, APS: anti-*Pseudomonas* sefalosporin, APP: anti-*Pseudomonas* penisilin.

Tablo 2. Kreatinin Klirensine Göre Aminoglikozidlerde Doz Aralığı

Kreatinin Klirensi	Doz Aralığı
>60 ml/dakika	24 saat
40-59 ml/dakika	36 saat
20-39 ml/dakika	48 saat
<20 ml/dakika	Kontrindike

Aminoglikozidlerin Tek Doz Kullanımı

Son 10-15 yılda AG'lerin en az toksisite ile ve en etkin biçimde kullanılmaları için yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan en önemlileri daha az injeksiyon ile daha yüksek dozla yapılanlardır. Bu şekilde yapılmış çalışmalar tek doz AG kullanımının ana gerekçelerini ortaya koymuştur. Bu gerekçeler şöyle sıralanabilir (2, 7, 10-14):

[1] Renal kortikal uptake doyurulabilir. Tek doz AG kullanımı ile toksisitenin azaldığı düşünülmektedir. Tek doz AG ile AG'siz serbest bir dönem sağlandığı (uzun interval nedeniyle) ve son derece düşük AG serum düzeyi daha önceden hücreye alınmış olan ilacın çoğunun hücre dışına taşınmasını sağlayarak toksisitenin azalmasına yol açabilir.

[2] Konsantrasyona bağlı bakterisid aktivite: AG'ler konsantrasyona bağlı öldürme etkisine sahiptirler. MİK değerinin üzerinde daha yüksek AG konsantrasyonu daha yüksek bir öldürme veya bakterisid etki sağlar.

[3] Post antibiyotik etki (PAE): Bu grup antibiyotiklerde ilaç konsantrasyonu MİK değerinin altına düşse bile bakterisid etkinin devam ettiği gösterilmiştir. PAE denen bu olayın in vivo olarak in vitro testlerden daha uzun olduğu gösterilmiştir. PAE mikroorganizmaya ve ulaşılan pik değeri göre değişir. PAE'nin daha uzun süre devam etmesini sağlayan faktörler, başlangıç AG konsantrasyonunun daha yüksek olması, kültür ortamında AG'in daha uzun süre tutulması, kültür ortamına daha az bakteri ekilmesi ve daha yüksek O₂ basıncıdır. İmpenem, AG'lerin PAE'sini artıran bir ilaçtır. Diğer β-laktam antibiyotiklerle kombinasyonu ise bu etkiyi artırmaz.

[4] AG'lere adaptif direnç: In vitro çalışmalar AG'lerin MİK değerinin üzerinde devamlı kalacak şekilde fraksiyone verilmesi durumunda gelişen bir direnç şeklindedir. Bakteriye AG uptake'nin "down regulation" a yol açtığı düşünülmektedir. Bu potansiyel direnç problemi AG'siz ortamda üretilen mikroorganizmalarda saatler içinde geri döndüğü saptanmış, ancak bu fenomen henüz in vivo testlerle gösterilememiştir.

Günde tek doz AG tedavisinin çekiciliği, [1] yukarıda bildirilen bazı in vitro kanıtlara, [2] pozitif hayvan çalışmalarına, [3] sınırlı insan verilerine, [4] bakım ve ilaç açısından maliyet kaygılarına, [5] gereken serum düzeylerinin miktarına ve [6] insan çalışmalarının, çoğu çoklu doz rejimi ile aynı derecede etkili ve daha az toksik bir tedavi olduğunu göstermesine bağlanmıştır.

Bütün bu olumlu ve mantıklı yaklaşım ve çalışmalara karşın, ancak üriner sistem infeksiyonları, intra-abdominal infeksiyonlar, akciğer infeksiyonları, pelvik inflamatuvar hastalık, deri ve yumuşak doku infeksiyonları için günde tek doz AG kullanımı önerilmektedir. Gebelik, febril nötro-

peni, çocuk hastalar, kistik fibroz, son dönem böbrek hastaları, endokardit, osteomyelit gibi durumlarda ise günde tek doz AG kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur (15).

Yorum ve Sonuç

Sonuç olarak, AG'ler, çok etkili olmaları, tedavi sırasında direnç gelişiminin çok nadir olması, ucuz olmaları ve kullanım kolaylığı nedeniyle yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Ancak nefrotoksisite ve ototoksisite gösterebilmeleri ve uzun süre kullanılması durumunda kan konsantrasyonlarının izlem zorunluluğu kısıtlı kullanımlarına neden olmuştur. Yine de AG'lerin tek doz kullanımı ile klinik etkinlikleri azalmaksızın yan etkilerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. de Almeida AF. *Antibiotics in Clinical Practice*. Basel: Recom Publisher, 1991:49-54
2. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone, 1995: 279-306
3. Kılıçturgay K. Aminoglikozid antibiyotikler. In: Meço O, Willke A, Balık İ, Kurt H eds. *Antimikrobiyal Kemoterapi: Klinik Uygulama ve Yenilikler*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No:17, 1992:98-103
4. Willke A. Aminoglikozidler. In: Akalın HE ed. *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal Ajanlar*. Ankara: Feryal Matbaası, 1994:154-62
5. Lode H. Tobramycin: a review of therapeutic uses and dosing schedules. *Curr Ther Res* 1998; 59:420-53
6. Zaske DE. Aminoglycosides. In: Ewans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992:14-1/14-47
7. Ünal S, Akalın HE. Aminoglikozid antibiyotiklerin klinik kullanımını. In: Akalın HE ed. *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal Ajanlar*. Ankara: Feryal Matbaası, 1994: 163-70
8. Özbakkaloğlu B. Aminoglikozidler. *Antimikrob Tedavi Bül* 1999; 3:142-6
9. Özinel MA. Glikopeptid ve aminoglikozid antibiyotiklerde yeni gelişmeler. In: Tümbay E, İnci R, Hilmioglu S, eds. *Antimikrobiyal Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (16-22 Mayıs 1997, Kuşadası). *Konferans Simpozyum Metinleri ve Serbest Bildiri Özetleri*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No. 31, 1997: 269-74
10. Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312: 338-45
11. Drew RB III, Susla GM. Once-daily aminoglycoside therapy. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5:12-24
12. Labovitz E, Levison ME, Kaye D. Single-dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6:463-70
13. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1998; 27:23-7
14. Zhanel GG, Craig WA. Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects: focus on aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27:377-92
15. Gantz NM, Brown RB, Berk SL, Esposito AL, Gleckman RA. *Manual of Clinical Problems in Infectious Diseases*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:414-7