

# Antimikrobiklerin Sinir Sistemine İstenmeyen Etkileri

Nurhan Enginar

Antimikrobikler hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde bazı istenmeyen etkilere neden olabilirler. İstenmeyen etkiler baş ağrısı, uykusuzluk gibi geçici basit yakınmalar şeklinde olabileceği gibi, işitme ve görme kaybı, konvülsiyonlar, halüsinasyonlar gibi ciddi toksik etkiler şeklinde de ortaya çıkabilir (Tablo 1). Ototoksisite başta olmak üzere bu etkilerden bazıları, bazı antimikrobik drogların kullanımlarını kısıtlamaları bakımından büyük önem taşırlar.

## Ototoksisite

Epidemiyolojik çalışmalara göre tüm işitme bozukluklarının % 1.16'sı droglara bağlı ototoksisitedir. Ototoksisiteye yol açan drogların % 75'i gibi büyük bölümünü antimikrobik droglar oluşturur. Ototoksik antimikrobik drogların başında da aminoglikozidler gelir (1).

Aminoglikozidler hem kokleaya, hem de vestibüler organa toksik etki gösterirler. Ancak bu yerlerden birine olan toksik etkileri diğerine göre daha belirgin olabilir. Şöyle ki, neomisininde koklear toksisite vestibüler toksisiteden daha şiddetli, streptomisin ve gentamisininde vestibüler toksisite daha belirgin, tobramisininde ise her iki toksik etki eşittir. Öte yandan kanamisin, amikasin ve netilmisin gibi diğer aminoglikozidlerde vestibüler organa toksik etki kokleaya olan toksik etkiye göre daha fazladır.

Aminoglikozidin türüne bağlı olarak ototoksisite sıklığı değişir (Tablo 2). Bunun nedeni aminoglikozidler arasında ototoksik etki şiddeti bakımından farklar olmasıdır. Örneğin streptomisinin vestibüler toksik etkisi ve neomisinin koklear toksik etkisi diğer aminoglikozidlerden daha fazladır. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda netilmisinin, amikasin ve tobramisine göre daha az ototoksik olduğu gösterilmiştir (2,3). Aminoglikozidlerin deney hayvanlarında yüksek dozlarda ve uzun süreli uygulamalarında elde edilen sonuçlar (4,5) ile klinik bulgular (6) birleştirildiğinde,

işitme organına toksik etki (koklear toksisite) şiddeti;  
netilmisin < amikasin < gentamisin = tobramisin = kanamisin

ve denge oranına toksik etki (vestibüler toksisite) şiddeti;

netilmisin < tobramisin < gentamisin < streptomisin şeklinde sıralanmaktadır. Bu sıralamalara göre ototoksik istenmeyen etkiler açısından en güvenilir aminoglikozid netilmisidir.

Aminoglikozidlerin kokleada, dış ve iç tüy hücrelerinde, nöronların aferentlerinde, dentrit ve aksonların dejeneratif değişikliklere neden oldukları (7,8) ve iç kulakta, perilenfada biriktikleri gösterilmiştir (9). Doz veya serum konsantrasyonları ile perilenfa konsantrasyonları arasında doğru ilişki olduğu ve perilenfadan eliminasyonlarının serumdan elimi-

nasyonlarına göre daha uzun zaman almasının birikmelerinin nedeni olduğu ileri sürülmüşse (9,10) de, bazı araştırmacılara göre perilenfada birikme olmamakta ve ototoksisite perilenfa konsantrasyonu ile ilişki göstermemektedir (11). Ototoksisite oluş mekanizmasını hücre düzeyinde aydınlatmayı amaçlayan yeni çalışmalarda ise, polikasyon yapısındaki aminoglikozidlerin kokleadaki polianyonik maddeler olan glikozaminoglikanlara bağlandıkları gösterilmiş ve bu bağlanmanın endolenfa iyon içeriğini bozarak endokoklear potansiyelin düşmesine ve dış tüy hücrelerinde ve iç kulaktaki diğer yapılarda dejenerasyona yol açtığı ileri sürülmüştür (12).

Aminoglikozidlerin kokleaya toksik etkilerine bağlı olarak oluşan işitme kaybı, genellikle tedaviye başladıktan sonra birkaç gün içinde ortaya çıkar. Ancak bazı hastalarda iç kulakta hasar oluşması daha uzun bir süre alır. İşitme kaybı tipik olarak iki taraflıdır, fakat özellikle amikasin, kanamisin ve netilmisinde olduğu gibi bazen tek taraflı da olabilir. Ototoksik belirtiler aminoglikozid uygulamasına son verdikten bir süre sonra ortadan kalkarken, sağırılık ve vertigo olduğu gibi bazen drog kesilmesinden sonra ortaya çıkıp ilerleme gösterebilir. Öte yandan ototoksisitenin görülmesi için her zaman uzun süreli tedavi gerekli değildir. Bazı hastalarda tek dozdan sonra bile işitme kaybı görülebilir.

Aminoglikozidlere bağlı vestibüler toksisite işitme kaybı ile birlikte veya tek başına ortaya çıkabilir. Başlangıçta baş ağrısı, bulantı, kusma, gözün fokus yapmada zorlanması ve sersemlik ile kendini gösterir. Bu semptomlara vertigo, nistagmus, ataksi gibi daha ciddi vestibüler bozukluklar eşlik edebilir.

Aminoglikozidlere bağlı ototoksisiteye katkısı olabilecek çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 3). Bu faktörlerin en etkin olanlarının tedavi süresi, karaciğer ve böbrek bozuklukları, bakteriyemi, ateş ve yaş olduğu sanılmaktadır (13).

Aminoglikozidlerin ototoksik etkilerinin önlenmesinde, bu drogların mümkün olduğu kadar kısıtlı kullanımları, serum konsantrasyonlarının saptanması, riskli hastalarda işitme ve vestibüler fonksiyonun izlenmesi, diğer ototoksik drogların birlikte kullanılmasından kaçınılması, böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve gerekükçe doz ayarlanmasına gidilmesi yararlı olabilir. Ayrıca serum konsantrasyonlarını kontrol altına alarak ototoksisite gelişimi en aza indirilebilir. Ancak serum düzeyleri ile ototoksisite ilişkisi kesin olarak gösterilmediği gibi, çoğu hastada ek risk faktörlerinin varlığı nedeni ile uygun serum konsantrasyonlarında bile ototoksik etkiler görülebilir.

Aminoglikozidlerin ototoksik etkilerinin sadece sistemik uygulamalarında değil, cilde ve kulağa yerel uygulamalarında ve yara ve kavite yıkanmasında da ortaya çıkabildiği unutulmamalıdır.

Vankomisin ototoksik olduğu bilinen bir diğer antimikrobik drogdur. Ancak çeşitli hayvan modelleri kullanarak yapılan deneysel çalışmalarda vankomisinin ototoksik olduğu kanıtlanamamıştır (14). Klinik gözlemlere göre vankomisin yüksek serum konsantrasyonlarında veya aminoglikozidler gibi diğer ototoksik droglarla birlikte kullanıldığında işitme

**Tablo 1. Sinir Sistemine İstenmeyen Etkileri Olan Antimikrobik Droglar**

İstenmeyen Etki	Antimikrobik Droglar
İşitme kaybı	Aminoglikozidler, vankomisin, eritromisin
Denge bozuklukları	Aminoglikozidler, eritromisin, minosiklin
Görme bozuklukları	Etambutol, izoniazid, etionamid, kloramfenikol, nalidiksik asid, polimiksin B
Konvülsiyon	Penisilin, oksasilin, karbenisilin, izoniazid, etionamid, sikloserin, nalidiksik asid, fluorokinolonlar (siprofloksasin, enoksasin, ofloksasin gibi)
Psişik bozukluklar	İzoniazid, etionamid, penisilin, rifampisin, ofloksasin
Periferik nöropati	Nitrofurantion, tetrasiklin, kloramfenikol, etambutol, sikloserin, etionamid, izoniazid, sultonamidler
Nöromüsküler blok	Aminoglikozidler

kayıbı yapabilmektedir. Bu nedenle vankomisinin serum konsantrasyonlarının izlenmesi ve kan düzeyinin yükselebileceği böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması yarar sağlayıcı olabilir.

Eritromisin tedavisi sırasında da ototoksikite görülebilmektedir. Genellikle tedavinin 1-3. günlerinde beliren ve geriye dönüşümlü olabilen ototoksik etkiler iki taraflı işitme kaybı ve bazı hastalarda ek olarak denge bozukluklarıdır. Yaş ve yüksek doz (2-4 g/gün), eritromisine bağlı ototoksikitede risk faktörleri görünümündedir. Ayrıca karaciğer ve böbrek yetmezliği ve intravenöz uygulama ototoksik etkileri artıran faktörler arasındadır. Çocuklarda eritromisine bağlı ototoksikite çok seyrek olur. Aminoglikozidlerde olduğu gibi eritromisinde de ototoksik etkinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, kokleada tüy hücrelerinin haraplandığı gösterilmiştir (15).

Bir tetrasiklin olan minosiklinle tedavi sırasında da baş dönmesi, ataksi, bulantı, kusma ve kulak çınlaması gibi vestibüler semptomlarla kendini gösteren geriye dönüşümlü ototoksikite sık olarak ortaya çıkar. Ototoksikitenin ortaya çıkma sıklığı, başlangıç tarihi ve şiddeti doz artışından etkilenir. Eritromisinde olduğu gibi minosiklinde de ototoksik etkiler kadınlarda daha sık görülür (15).

### Görme Bozuklukları

Bazı antimikrobik droglar optik nöropatiye, optik sinir inflamasyonuna neden olabilirler. Optik nöropati sonucu

**Tablo 2. Bazı Aminoglikozidlerde Ototoksikite Görülme Sıklığı**

	İşitme Kaybı (Koklear Toksikite) %	Denge Bozuklukları (Vestibüler Toksikite) %
Gentamisin	8	14
Tobramisin	14	3
Amikasin	5	13
Netilmisin	3	1

görme keskinliği azalır, bulanık görme başlar ve kırmızı-yeşil renk ayırımı bozulur.

Tüberküloz tedavisinde etambutol yüksek dozlarda 1-3 ay kullanımdan sonra optik nöropati yapabilir. Günlük etambutol dozu arttıkça optik nöropati görülme sıklığı da artar. Örneğin 15 mg/kg ve altındaki günlük dozlarda optik nöropati çok seyrekken, 25 mg/kg ve üzerindeki dozlarda görülme sıklığı % 5, 50 mg/kg ve üzerindeki dozlarda % 15'e ulaşır. Etambutole bağlı optik nöropati drog kesilmesinden sonraki 3 ay içinde genellikle geriye döner. Ancak optik sinirdeki hasarlanmanın fazla olduğu hastalarda iyileşme daha uzun zaman alır. Bazı hastalarda optik nöropatiyi, periferik nöropati izleyebilir. Etambutolden vücutta biyotransformasyon sonucu oluşan bir metabolitin, retina ve optik sinirde çinko içeriğini azaltmasının optik nöropatinin nedeni olduğu ileri sürülmektedir (16).

Etambutol gibi tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid de daha çok yetersiz beslenen hastalarda optik nöropati yapabilir.

Etionamid, nalidiksik asid, özellikle parenteral uygulandığında polimiksin B ve kloramfenikol optik nöropati yapabilen diğer antimikrobik droglardır. Kloramfenikole bağlı optik nöropatide tedavinin uzaması optik sinirde atrofi ile sonuçlanabilir.

### Konvülsiyon Oluşumu

Bazı antimikrobik droglar, epilepsili veya nöbet eşiği düşük hastaların yanısıra görünüşte sağlıklı kişilerde de nöbet oluşturabilirler.

Penisilin ve sentetik penisilinlerden oksasilin veya karbenisilini yüksek dozlarda alan hastalar ile böbrek yetmezliği olan hastalarda jeneralize konvülsiyonlar görülebilir. Bu etkinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, penisilinlerin santral sinir sisteminde inhibitör nöromediyatör gama-aminobüirik asidi (GABA) antagonize etmelerinin, konvülsiyonların nedeni olabileceği öne sürülmektedir (17).

İzoniazid de çok yüksek dozlarda kullanıldığında nöbet oluşturabilir. Bu toksik etkinin nedeni izoniazidin santral sinir sisteminde GABA oluşumunu azaltmasına bağlı olduğundan (16), izoniazid ile birlikte GABA düzeyi azalmasını önleyen piridoksin (B6 vitamini) verilmesi konvülsiyon oluşumunun engellenmesinde yarar sağlar. Diğer bir anti-tüberküloz drog olan etionamid de piridoksin ile önlenemeyen konvülsiyonlara neden olabilir.

İdrar yolları infeksiyonlarında kullanılan nalidiksik asid de yüksek dozlarda verildiğinde konvülsiyon görülebilir.

Sikloserin grand mal ve petit mal tipi konvülsiyon yapabilir. Bu etki epilepsili hastalarda ve alkoliklerde daha sık görülür.

Son yıllarda tedaviye giren yeni antimikrobik droglardan fluorokinolonlarla tedavi sırasında bazı hastalarda konvülsiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Tek başına fluorokinolon kullanımında konvülsiyonların seyrek olduğu, fenbafen gibi nonsteroid antiinflatuar drogların tedaviye eklenmesinin konvülsiyon sıklığını artırdığı bildirilmektedir (18). Enoksasin ile yaşlılarda, çocuklarda, epilepsili, Parkinsonizmli ve serebrovasküler yetmezlikli hastalarda konvülsiyon görülmüştür (19). Konvülsiyon görülen kişilerde bu etki kişideki bazı intrinsik faktörler yanısıra, infeksiyon ve yaşa

**Tablo 3. Aminoglikozid Ototoksisitesine Katkıda Bulunabilecek Risk Faktörleri**

Yaş	Dehidratasyon
Tedavi	Aminoglikozidin türü
Toplam doz	Ortalama serum düzeyi
Ortalama günlük doz	Daha önce aminoglikozid kullanımı
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Tedavide diğer bir ototoksik drogün da yer alması
Karaciğer bozukluğu	Ailevi yakınlık
Ateş	Gürültü
Bakteriyemi	

bağlı olarak kan-beyin engelinin bozulması ile fluorokinolonların beyin dokusuna geçişlerinin artmasına bağlanmaktadır (20). Deneysel çalışmalarda fluorokinolonların GABA antagonisti etkileri gösterildiğinden (21), konvülsiyon oluşturmaları ile GABA'erjik etkinliği azaltmaları arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmektedir (22). Öte yandan enoksasin ve siprofloksasinin teofilin ile birlikte kullanımlarında epileptojenik aktivite daha sık görülmektedir. Klinik ve deneysel bulgulara göre her iki drog da teofilinin yıkımını azalttıklarından (23), teofilinin kan düzeyinin yükselmesi prokonvülsan etkiyi kolaylaştırmaktadır. Bu bakımdan siprofloksasin ve enoksasinin teofilin ile birlikte kullanımları sakıncalıdır.

### Psşik Bozukluklar

Bazı antimikrobikler kaygı, korku, depresyon gibi ruhsal değişiklikler yanı sıra zaman ve yer oryantasyonu bozulması ve halüsinasyonlar ile ortaya çıkan bir deliryum haline neden olabilirler.

Izoniazid tedavisi sırasında depresyon, deliryum hali ve paranoid psikoz gelişebilir. Bu psşik tablo konvülsiyonlardan farklı olarak tedaviye piridoksin eklenmesi ile düzelmez. Öte yandan etionamid tedavisi sırasında da psşik bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu bozuklukların piridoksin ve niketamid ile düzelebildiği ileri sürülmektedir (24).

Penisilin yüksek dozda intratekal veya intramüsküler uygulamalarında deliryum hali, prokain penisilin intramüsküler enjeksiyonundan sonra da hızla kaybolan ani ölüm korkusu ve halüsinasyon oluştuğu bildirilmiştir (24).

Rifampisin de seyrek olarak mental konfüzyon yapabilir.

Fluorokinolonlardan ofloksasin kullanan hastalarda da, seyrek olmakla birlikte tedavinin ilk günlerinde genellikle görsel halüsinasyonlar, ajitasyonlar, konfüzyon, kaygı ve huzursuzluk gibi psşik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (20). Ofloksasin ayrıca uykusuzluk ve baş ağrısı gibi nörolojik istenmeyen etkilere de neden olabilmektedir. Klinik araştırmalara göre ofloksasin kullanan hastaların yaklaşık % 4.6'sında baş ağrısı yakınımıları olmuş ve bu hastaların % 50'sinde ilaç kesilmesi gerekmiştir (25).

### Periferik Nöropati

Nitrofurantoin, tetrasiklin, kloramfenikol, etambutol, sikloserin, etionamid ve izonazidin uzun süreli kullanımlarında periferik nöropati geliştiği saptanmıştır (26). Nitrofurantoin, bu istenmeyen etkiyi özellikle kronik böbrek yetmezliğindeki hastalarda gösterir. Izoniazide bağlı nöropati daha çok tüberküloz tedavisinin başlangıcındaki yüksek dozlarda, günde 300 mg'in üstündeki dozlarda kullanım sırasında görülür. Bu etkiye izoniazidin sinirde apotripanaz enzimi-ne karşı piridoksal fosfat ile yarışması yol açtığından teda-

viye 50-100 mg piridoksin eklenmesi piridoksin ütilizasyonunu artırarak periferik nöropatiyi önleyebilir. Izoniazide bağlı periferik nöropati günlük doz 3-5 mg/kg olduğunda hastaların yaklaşık % 1'inde ortaya çıkar. Alkolikler, yetersiz beslenenler ve genetik bozukluğa bağlı olarak izoniazidi yavaş metabolize edenlerde (yavaş asetilleyicilerde) risk daha yüksek olduğundan semptomları beklemeden profilaktik olarak piridoksin kullanılması önerilir.

Etambutol ve etionamid gibi diğer anti-tüberküloz dröğlar ve seyrek olmamakla birlikte sülfonamidler de periferik nöropati

yapabilirler.

### Nöromüsküler Blok

Seyrek olarak görülmekle birlikte solunum kaslarını da etkileyerek yaşamı tehdit eden bir durum oluşturabilen nöromüsküler blok, en sık aminoglikozidlerle ortaya çıkar. Aminoglikozidler nöromüsküler kavşakta yüksek konsantrasyonda bulduklarında, asetilkolin salıverilmesini engelleyerek nöromüsküler iletiyi bozup felç ve solunum durmasına yol açabilirler. Bu etki aminoglikozidlerin hızlı intravenöz enjeksiyonları sırasında ortaya çıkabildiği gibi, plevra veya periton boşluğuna yerel uygulanmaları sırasında da görülebilir (24). En güçlü nöromüsküler blok yapan aminoglikozid neomisindir. Deneysel bulgulara göre aminoglikozidlerin nöromüsküler blok güçleri;

neomisin > kanamisin > gentamisin > tobramisin şeklinde sıralanmaktadır.

### Kaynaklar

1. Tange RA. De preventie van gehoerverlies door geneesmiddelen-gebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 709-12.
2. Lerner AM, Reyes MP, Cone LA, et al. Randomised controlled trial of comparative efficacy, auditory toxicity and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. *Lancet* 1983; 1: 1123-6.
3. Buring JE, Evans DA, Mayrent SL, et al. Randomised trial of aminoglycoside antibiotics: quantitative overview. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 951-7.
4. Aran JM, Erre JP, Fuilhaume A, Auroisseau C. The comparative ototoxicities of gentamycin, tobramycin and dibekacin in the guinea pig: a functional and morphological cochlear and vestibular study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1982; 390 (Suppl): 1-30.
5. Arpini A, Comacchia L, Albiero L, Bamonte F, Parravicini L. Auditory function in guinea pigs treated with netilmicin and other aminoglycoside antibiotics. *Arch Otolaryngol* 1979; 224: 137-42.
6. Govarts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens Ph G, Marquet J, De Broe ME. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 52: 227-51.
7. Wersaell J, Bjorkroth B, Flok A, Lundquist PG. Experiments on the ototoxic effects of antibiotics. *Adv Otorhinolaryngol* 1973; 20: 14-21.
8. Bareggi R, Grill V, Narducci P, Zweyer M, Tesci L, Russolo M. Gentamicin ototoxicity: histological and ultrastructural alterations after transtympanic administration. *Pharmacol Res* 1990; 22: 635-43.
9. Federspil P, Schatzle W, Tiesler E. Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin and amikacin. *J Infect Dis* 1976; 134 (Suppl): 200-5.
10. Tran Ba Huy P, Manuel C, Meulemans A, Sterkers O, Amiel C.

- Pharmacokinetics of gentamicin in perilymph and endolymph of the rat as determined by radioimmunoassay. *J Infect Dis* 1981; 143: 476-89.
11. Chung M, Parravicini L, Assael M, et al. Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 1017-21.
  12. Sitaras N, Vrouvidou P, Varonos D, Coyas A. Metachromasia as the key to aminoglycoside ototoxicity: preliminary report. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985; 93: 336-8.
  13. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis* 1984; 149: 23-30.
  14. Wold JS, Turnisped SA. Toxicology of vancomycin in laboratory animals. *Rev Infect Dis (Suppl)* 1981; 3: S224-9.
  15. Lesar TS. Drug induced ear and eye toxicity. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. New York: Elsevier, 1989: 919.
  16. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 11th ed. New York: Elsevier, 1984: 270.
  17. Antoniadis A, Muller WE, Wollert U. Inhibition of GABA and benzodiazepine receptor binding by penicillins. *Neurosci Lett* 1980; 18: 309-12.
  18. Stahlman R. Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chem* 1990; 26 (Suppl D): 31-44.
  19. Simpson KJ, Brodie MJ. Convulsions related to enoxacin. *Lancet* 1985; 2: 161.
  20. Wolfson JS. Quinolone antimicrobial agents: adverse effects and bacterial resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 1080-92.
  21. Hori S, Shimada J, Saito A, Miyahara T, Kuroka S, Matsuda M. Effect of new quinolones on gamma-aminobutyric acid receptor binding. 25th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Minneapolis, 1985, abstract 396.
  22. Unsold E, Ziegler G, Gemcinhardt A, Janssen U, Klotz U. Possible interaction of fluoroquinolones with the benzodiazepine-GABA A-receptor complex. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 63-70.
  23. Wijnands WJA, Vree TB. Interaction between the fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline. *J Antimicrob Chem* 1988; 22: (Suppl C): 109-14.
  24. Goldfarb J, Blumer JL. Antimicrobial agents and antihelmintics. In: Haddad LM, Winchester JF, eds. *Poisoning and Drug Overdose*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 930.
  25. Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987; 33: 346-91.
  26. Davies DM. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. 2nd ed. Oxford University Press, 1978.