

Klinikte Aminoglikozid Kullanımı

Semra Çalangu

Aminoglikozid grubu antibiyotikler, aerob Gram-negatif çomak infeksiyonlarının seçkin ilacıdır. Günümüzde 3. kuşak sefalosporinler gibi etki alanı geniş, üstelik aminoglikozidlerden daha az toksik antibiyotiklerin bulunması bile bu gerçeği değiştirmemiştir ve dünyanın hiçbir ülkesinde aminoglikozid kullanımını azaltmamıştır.

Klinikte aminoglikozid kullanımı sırasında akılda tutulması gereken en önemli noktalar şunlardır:

1. Aminoglikozidler bakteriyel protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe eder ve bakterisid etki gösterir. Bakteri duvarı sentezini bozan antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler) ile birlikte kullanılması klinik açıdan sinerjizm sağlar.

2. Bakteri hücrelerine girmeleri, oksijen varlığını gerektiren aktif bir transport mekanizması ile mümkün olur. Bu nedenle aminoglikozidlerin, anaerob bakterilere etkisi yoktur. Anaerob bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılamaz.

3. Aminoglikozidler sindirim kanalından emilmez. Ancak inflamasyon varlığında, neomisin gibi bazı aminoglikozidler oral yoldan da emilebilir ve toksisiteye yol açabilir. Aminoglikozidler suda çok iyi çözünürlüğe; bu nedenle küçük hacimlerde kasiçi uygulamaları çok kolaydır. Eklem boşluğuna, plevra, perikard ve periton boşluklarına çok iyi dağılırlar. Buna karşılık göze ve merkezi sinir sistemine, inflamasyon varlığında bile, geçişleri iyi değildir. Gram-negatif çomak menenjitinin tedavisinde, intravenöz uygulama ile beyin-omurilik sıvısında bakterisid düzeylere ulaşılması olanaksızdır; mutlaka intratekal uygulama gerektirir.

4. Aminoglikozidlere karşı bakteriler doğal olarak dirençli olabilir (anaerob bakterilerde olduğu gibi) veya enzimler aracılığı ile sonradan direnç kazanabilir. Enzimatik direnç, plazmid aracılığı ile nakledilebilir. Genel olarak, bir aminoglikozide duyarlı olan bakteri, bütün aminoglikozidlere duyarlıdır (1). Hastane infeksiyonlarında ise, aminoglikozidler arasında duyarlılık farkı olabilir. "Aminoglikozid inaktive eden enzim"lere en dayanıklı aminoglikozid, amikasin'dir (1, 2). Amikasin'in bir hastanede yaygın olarak kullanımının aminoglikozidlere direnç gelişimini artırmadığı, hattâ azaltabileceği bildirilmiştir (1). Bu nedenle, hastane antibiyotik politikasını belirlerken aminoglikozid kullanımının kısıtlanmasını etkileyen faktör, direnç gelişimi endişesinden çok, ilacın fiatı olmalıdır. Mikrobiyoloji laboratuvarı belli aralıklarla, o hastanedeki aminoglikozid duyarlılık profillerini gözden geçirerek değişiklikleri klinikçilere bildirmeli ve böylece ampirik aminoglikozid kullanımını yönlendirmelidir.

5. Asit pH ve iki değerli katyonların varlığı aminoglikozidlerin etkinliğini azaltır. Bu nedenle bronş salgısında, apse ve nekrotik dokularda aminoglikozidler, istenen bakterisid düzeye ulaşmayabilir. Ayrıca aminoglikozidler penisilin ve sefalosporinler ile birlikte kullanılıyorsa, iki ilaç karıştırılarak veya eş zamanlı olarak verilmemelidir; fiziksel temas, kimyasal inaktivasyona yol açabilir.

6. Bütün aminoglikozidler ototoksik ve nefrotoksiktir. Hepsi, metabolik değişikliğe uğramaksızın glomerul filtrasyonu ile böbrekten atılırlar. Aminoglikozidlerin terapötik dozu ile toksik dozu birbirine çok yakındır; yani terapötik doz/toksik doz oranı çok küçüktür. Bu bilgilerin toplamından çok önemli bir klinik sonuç çıkar: Böbrek yetmezliğinde aminoglikozid toksisitesi artar.

Aminoglikozidlerin kan düzeyi kasiçi injeksiyondan 30-60 dakika sonra, damar içi infüzyonun ise hemen bitiminde doruk noktasına ulaşır. Elde edilen ilk doruk düzeyi verilen doz miktarına, hastanın kas yapısına ve vücut yüzeyine bağlıdır. Çünkü verilen ilaç, hücre dışı sıvı kompartmanına dağılmaktadır. İlk doz izleyecek idame dozları ise, hâlâ vücutta kalmış bulunan ilaç miktarına eklenecektir. Bu nedenle, ilk doz (yükleme dozu) hastanın vücut ağırlığına göre; devam dozları ve doz aralıkları ise böbreğin ekskresyon fonksiyonuna göre belirlenmelidir.

Serum yarılanma ömrü gentamisin, tobramisin ve netilmisin için 2 saat, amikasin ve kanamisin için 2-3 saattir. Kreatinin klirensi azaldıkça yarılanma ömrü uzar. Kreatinin klirensinin yarıya inmesi, bütün aminoglikozidlerin yarılanma ömrünü iki kat artırır. Anüride yarılanma ömrü 40-50 saate kadar uzayabilir (1).

Kasiçi yoldan 1 mg/kg gentamisin, tobramisin veya netilmisin uygulandıktan 30 dakika sonra serum doruk düzeyi 4 µg/ml'ye ulaşır. Ağır infeksiyonların tedavisinde bu serum düzeyi yetersiz kalabilir ve dozu artırmak gerekir. Uygulama 2 mg/kg ile yapılırsa, doruk düzeyi 8-10 µg/ml'ye varacaktır. Kasiçi injeksiyondan 6 saat sonra serum düzeyi 1 µg/ml'nin altına düşer ve 8 saat sonra artık ölçülemez düzeydedir (1). Amikasin ve kanamisin ise, kasiçi veya damar içine 7.5 mg/kg verildikten sonra, serumda 20 µg/ml ile doruk düzeyine ulaşır; 8 saat sonra serum düzeyi 4 µg/ml dolayındadır ve 12 saat sonra serumda hemen hiç ilaç bulunmaz.

Klinik uygulamada aminoglikozid tedavisine bir yüklenme dozu ile başlanır. Gentamisin, tobramisin ve netilmisin için yüklenme dozu 2 mg/kg, amikasin ve kanamisin için 7.5 mg/kg'dır. Daha önceden vücutta aminoglikozid bulunmadığı için, böbrek fonksiyonlarının normal olup olmaması yüklenme dozunu etkilemez. Böbrek fonksiyonları normal veya bozuk olanlarda, hattâ anürideki hastalarda ilk dozun değiştirilmeden, aynı miktarda uygulanması öngörülmektedir (1). Eğer bir yüklenme dozu verilmezse, etkili serum düzeyini elde etmek için en az 3-4 devam dozunun verilmesi gerekecektir. Devam dozu gentamisin, tobramisin ve netilmisin için günde 3 mg/kg'dır ve 8 saatte bir, eşit dozlara bölünerek verilir. Amikasin ve kanamisin'in günlük devam dozu 15 mg/kg'dır ve eşit doz aralıklarına bölünerek uygulanır. Yüklenme dozunun değişmemesine karşılık, böbreğin ekskresyon fonksiyonu bozuk olan hastalarda, devam dozunu hastaya göre ayarlamak gerekir. Bunun için iki yol vardır:

1. Dozu değiştirmeden, doz aralığını değiştirmek: Basit bir yöntem olarak serum kreatinin düzeyini gentamisin, tobramisin ve netilmisin için "8" ile, amikasin ve kanamisin için "9" ile çarparak doz aralığı hesaplanır (1, 3). Örneğin serum kreatinin düzeyi 3 mg/dl olan bir hastada 1 mg/kg'lık

gentamisin devam dozu 8 saatte bir değil, 3x8=24 saatte bir uygulanır. Bu yöntemin sakıncası, doz aralıkları çok uzun olduğu için 2. dozdan çok önce serum aminoglikozid düzeyinin, birçok bakteri için gereken MİK düzeyinin altına düşebilmesi, bir başka deyişle hastanın pratik olarak birkaç saat "antibiyotiksiz" kalabilmesidir. Buna karşılık, tedavide serum düzeyinden çok doku düzeyinin önemine değinen ve bu yöntemi savunanlar vardır (4). Kanımızca, bakteriyemi ile seyreden infeksiyonlarda bu yöntem kullanılmamalıdır.

2. Doz aralığını değiştirmeden, bir dozda verilen aminoglikozid miktarını değiştirmek: Bu yöntemle, günlük serum aminoglikozid düzeyinde daha az "dalgalanma" gözlenir. Ancak bu yöntemin uygulanması daha güçtür. Önce hastanın yaşına ve kilosuna göre Cockcroft-Gault formülü ile kreatinin klirensi hesaplanır (1):

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)} \times 0.85 \text{ (kadınlarda)}}{72 \times \text{serum kreatinin düzeyi (mg/dl)}}$$

Örneğin 70 yaşında, 70 kg ağırlığında bir erkek hastanın serum kreatinin düzeyi 2.2 mg/dl ise:

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{(140 - 70) \times 70}{72 \times 2.2} = 4900/158 = 31 \text{ mg/dl}$$

Bu hastaya 2x70=140 mg gentamisin (tobramisin, netilmisin) yükleme dozu olarak verildikten sonra, böbrek fonksiyonu normal olsaydı, 70x3=210 mg/gün devam dozu verilecekti. Şimdi kreatinin klirensine göre, bunun ancak % 31'i, yani 210x0.31=65 mg verilebilecektir. Bunu da her 8 saatte bir 65/3=20 mg şeklinde vermek uygun olacaktır.

Bazı araştırmacılar her iki yöntemi birlikte kullanarak daha ince ve daha doğru doz düzenlemeleri önerirler. Ancak hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, kaçınılmaz bir şekilde serum düzeylerinin çok düşük veya çok yüksek olması, buna bağlı olarak da tedavinin yetersiz kalması veya toksisite oluşması mümkündür. Bu yüzden uzun sürecek aminoglikozid tedavisinde dozun nomogramlara göre hesaplanması, ancak serumda gerçek aminoglikozid düzeyleri ölçülmünceye kadar, geçici olarak kullanılacak bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Kuşkusuz, aminoglikozid tedavisi gören ve böbrek fonksiyonları bozuk olan bir hastanın izlenmesinde en iyi yol, serum aminoglikozid düzeylerinin ölçülmesidir. Literatürde bu ölçümlerin hangi sıklıkla yapılması gerektiğine ilişkin kurallar yoktur; ancak genellikle tedavinin 2. gününde ve daha sonra haftada bir kez ölçülmesi, hastanın klinik durumunda veya serum kreatinin değerlerinde bir değişime olursa daha sık kontrol edilmesi önerilmektedir (1). Klinikte aminoglikozid nefrotoksitesisi, kendini non-oligürik böbrek yetmezliği ile gösterir; yani idrar miktarı azalmaz, fakat kreatinin klirensi azalır (1, 2). Kreatinin klirensinin % 50 oranında azalması, nefrotoksitesinin kesin kanıtıdır (4). Schentag ve ark. (5), serum kreatinin düzeyinde 0.5 mg/dl artışın, nefrotoksitesinin ilk bulgusu olarak kabul edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Aminoglikozidlerin normal ve toksik serum düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1). Doruk düzeyleri gentamisin, tobramisin ve netilmisin için 4-10 µg/ml, amikasin ve kanamisin için 15-25 µg/ml arasındadır. Doruk düzeylerinin bu değerleri aşması ototoksisite riskini artırır. Tedaviye devam ederken ölçülen çukur düzeyleri gentamisin, tobramisin ve netilmisin için 2 µg/ml'nin, amikasin ve kanamisin için 10 µg/ml'nin altında olmalıdır. Serum çukur düzeyinin bu değerlerin üzerinde uzun süre kalması nefrotoksisite ve ototoksisite riskini artırır (1, 4).

Aminoglikozid tedavisinde amaç, toksik doza varmadan mümkün olan en yüksek terapötik dozu sağlamaktır. Tablo

1'de görüldüğü gibi, terapötik/toksik doz oranı çok dar olduğu için uygulamada, bu hayli zordur. Bunun sık görülen klinik sonucu, zannedilenin aksine, aminoglikozid toksisitesine çok fazla rastlanması değil, toksisiteden korkulduğu için hastaların yeterince tedavi edilememesidir. Gözlemlere göre bu yalnız bizim ülkemizde değil, hemen bütün hastanelerde böyledir (1). Aminoglikozid tedavisi gören hastalarda serum düzeyinin izlenmesi iki yönden yarar sağlayacaktır: Toksik dozlardan kaçınılması ve yetersiz tedaviden sakınılması. İkinci nokta, klinik uygulamada, en az birincisi kadar önemlidir.

Serum aminoglikozid düzeyinin izlenmesini gerektiren bir başka hasta grubu, diyaliz uygulanan hastalardır. Hemodiyaliz, 6-8 saat içinde kandaki aminoglikozid düzeyinin yarısını kandan uzaklaştırır; periton diyalizi de, bu kadar etkili olmakla birlikte, aminoglikozidlerin yarılanma ömrünü kısaltır (1, 2). Bu nedenle diyaliz uygulanan hastalarda doz, kan düzeyi etken bakterilerin MİK düzeyinin üzerinde kalacak ve toksik doza ulaşmayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Periton infeksiyonu olan hastalarda aminoglikozid, periton diyaliz çözeltisine eklenebilir (20-30 mg/l amikasin veya 4-5 mg/l gentamisin, tobramisin, netilmisin). Periton infeksiyonu olmayanlarda diyaliz ile kaybedilen aminoglikozid, sistemik yoldan geri verilebilir (peritondan geri alınan her 2 litre diyaliz sıvısı için 4 mg amikasin veya 1 mg gentamisin, tobramisin, netilmisin). Diyaliz uygulanan hastalarda nefrotoksitesiden fazla korkulmasa bile, ototoksisite tehlikesi vardır.

Aşağıdaki durumlarda da olağan dozlarda tedavinin yetersiz kalması mümkündür ve serum aminoglikozid düzeyinin yakından izlenmesi gerekir:

1. Yenidoğanlar: Hücre dışı sıvı fazladır; glomerul filtrasyonu tam gelişmemiştir. Bu nedenlerle yükleme dozu fazla, devam dozu aralıkları ise uzun olmalıdır.

2. Kistik fibrozlu hastalar: Glomerul filtrasyonu artmıştır. Bronş salgısına penetrasyon ve dirençli Gram-negatif çöceklerin eradikasyonu için günlük doz daha yüksek olmalıdır.

3. Geniş yanıklar: Deri sızıntularından aminoglikozid kaybı fazladır. Günlük doz yüksek olmalıdır.

4. Ateşli hastalar: Glomerul filtrasyonu arttığından günlük dozu yükseltmek gerekir.

5. Sıvı yüklenmesi olan hastalar (asit, ödem, konjestif kalp yetmezliği): Hücre dışı sıvı fazladır, bu nedenle yükleme dozu daha fazla olmalıdır (Dikkat: Bu hastalarda çoğu kez böbrek fonksiyonları da bozuktur ve devam dozlarının hastaya göre ayarlanması gerekir).

6. Periferik dolaşım bozukluğu (sepsis, şok): Kasıçı yoldan emilim iyi değildir, damar içi uygulama gerekir.

Buna karşılık aşağıdaki durumlarda aminoglikozidler ola-

Tablo 1. Terapötik Dozlardaki Klinik Uygulamada Serum Aminoglikozid Düzeyleri

	Gentamisin, tobramisin, netilmisin		Amikasin, kanamisin	
	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml
Doruk düzeyi	4-10	> 12	15-25	> 35
Çukur düzeyi*	<2	>2	< 10	> 10

(* Çukur düzeyi, bir sonraki injeksiyonun hemen öncesinde ölçülen serum aminoglikozid düzeyidir).

ğan dozlarda bile toksik düzeylere ulaşabilirler:

1. İleri yaş,
2. Son 1 yıl içinde aminoglikozid kullanılmış olması,
3. Birlikte lup diüretiklerinin kullanılması,
4. Kronik diüretik tedavisi,
5. Böbrek hastalığı,
6. Birlikte 1. kuşak (3. kuşak?) sefalosporin kullanılması.

Sonuç olarak, klinikte nomogram hesaplarının yetersiz kaldığı, aminoglikozid dozunun iyi ayarlanamadığı durumlara sık karşılaşılr. Bu durumda en iyi yol, serum aminoglikozid düzeyinin ölçülmesidir. Ölçümün hangi sıklıkla yapılacağı kesin bir kurala bağlanmamıştır. En iyi yol gösterici, klinik durum ve serum kreatinin düzeyindeki değişmelerdir. Aminoglikozid düzeyi ölçümünün tek dezavantajı, tedavinin maliyetine getirdiği ek yükttür. Riskli durumlarda, aminoglikozid düzeyi ölçülemezse, 72 saatten daha uzun süre aminoglikozid kullanmamak, aminoglikozid grubu antibiyotiklerden vazgeçmek ve başka antibiyotikleri (örneğin 3. kuşak

sefalosporinler) kullanmak daha doğru olur. Ancak, bu antibiyotiklerin de aminoglikozidlere oranla çok daha pahalı olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Pancoast SJ. Aminoglycoside antibiotics in clinical use. *Med Clin North Am* 1988; 72: 581-612.
2. Eliopoulos GM, Moellering RC. A critical comparison of the newer aminoglycosidic aminocyclitol antibiotics. In: Remington JS, Swartz MN ed. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases-4*. New York: Mc Graw-Hill, 1984: 378-402.
3. Moral E: Aminoglikozidler. *Literatür* 1988; 8 (Suppl 1): 33-6.
4. Kovarik JM, Hoepelman IM, Verhoef J. Once-daily aminoglycoside administration: new strategies for an old drug. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 761-9.
5. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patient. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 721-6.