

AMINOGLİKOZİDLER

Dr. Şerife KIVANÇ *

Aminoglikozidler Streptomyces ve Micromonospora türü mikroorganizmalardan elde edilen doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir. Bu ilaçlar daha yeni olarak bulunan birçok antibiyotiğe rağmen özellikle hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde önemlerini korumaktadırlar. Bulunuş sıralarına göre sayarsak; streptomisin (1944), neomisin (1949), kanamisin (1957), gentamisin (1963), tobramisin (1967), sisomisin (1970), amikasin (1972), netilmisin (1975).

Kimyasal yapıları yönünden ortak özellikleri aminocyclitol çekirdeği saran glukozidik halkaya bağlı iki veya daha çok sayıda aminoşekerden oluşmalarıdır. Yüksek polarite ve polikatyonik yapıları nedeniyle sindirim kanalından emilmeleri ve beyin omurilik sıvısına geçmeleri güçtür. Sistemik infeksiyonların tedavisinde sadece parenteral yolun kullanılması gerekir. Genellikle sulfat şeklinde hazırlanırlar. Suda çözünmeleri iyidir ve sudaki solusyonları uzun süre oda sıcaklığında saklanabilir.

ANTİMİKROBİYAL SPEKTRUM

Aminoglikozidler Gram negatif spektrumları nedeniyle Enterobakteriler ve birçok Pseudomonas izole edilen infeksiyonlarda başarı ile kullanılmaktadır. Antipseudomonas aktivitesine sahip olanlar; amikasin, gentamisin, tobramisinidir.

* I.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa-İST.

Bir aminosiklitol türevidir olan spektinomisin de bu gruba dahil edilmektedir. Neisseria gonore'ye karşı etkilidir. Yetersiz aminoglikozid konsantrasyonlarına maruz kalan bakterilerde direnç gelişir. Burada en geçerli mekanizma bakteride inaktivasyon enzimlerinin üretilmesidir. Bu enzimlerin oluşumunu kodlayan plazmidler bakteriler arasında aktarılabilmektedir. Aminoglikozidler arasında çapraz direnç görülmesi mümkündür. Fakat amikasin ve diğer aminoglikozidler arasında çapraz direnç gelişimi sık değildir. Bu özellik amikasine klinik kullanımda üstünlük verir.

ETKİ MEKANİZMASI

Aminoglikozidler bakteri hücre membranını aktif transportla geçen, hızlı bakterisid etki gösteren droglardır. Aktif transportu kullandıklarından anaerob bakteriler üzerine etkisizdirler. Çünkü aktif transport Oksijen gerektirir.

Bakteri hücrelerine giren aminoglikozid genetik kodun yanlış okunmasına neden olup, protein sentezini bozar. Hücre duvarı sentezi inhibitörü antibiyotiklerle (Beta-laktamlar, vankomisin gibi) birlikte kullanılması etkilerini artırır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Aminoglikozidlerin farmakokinetikleri birbirine benzer özellikler gösterir. İhmal edilebilir oranda proteine bağlandıkları için dağılımları hemen hemen sadece ekstraselüler alanda olur. Yarı ömürleri ortalama 2 saattir. Başlıca böbrek yolu ile atıldıklarından, böbrek hastalarında yarılanma süreleri uzar. Terapötik sınır ve antibiyotiklerde dar olduğundan toksik dozlardan uzak durabilmek için hastaların tedavileri sırasında kan aminoglikozid düzeylerinin bilinmesi faydalı olacaktır. Aminoglikozidlerin böbrek korteksinde birikme eğilimlerinin nefrotoksisiteden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

YAN ETKİLER

Aminoglikozidlerle tedavi sırasında ortaya çıkan başlıca üç önemli yan etki vardır.

- 1- **Nefrotoksisite:** Böbrek proksimal tubulus hücrelerinde oluşan hasar ile ortaya çıkmaktadır. En az toksik olan streptomisindir. İlacın kesilmesi ile bu toksik etki düzelmektedir.
- 2- **Ototoksisite:** Tedavi sırasında oluşan işitme kaybı bazen düzelmektedir. Bu nedenle uzun süren aminoglikozid tedavilerinde hastanın işitme fonksiyonları odiyogram ile kontrol edilmelidir. Ayrıca kulak çınlaması ve kulaklarda dolgunluk hissi rahatsız edici bir şikayet olarak ortaya çıkabilir. İç kulaktaki denge organının hasar

görmesi sonucu hastalarda başdönmesi, bulantı, kusma oluşabilir.

- 3- **Kas felci yapıcı etkisi:** Nedeni tam olarak bilinmeyen bu yan etki sanıldığı kadar nadir değildir. Hızlı intravenöz uygulamalarda, kalsiyum veya potasyum eksikliği olan hastalarda, Miyastenia gravis hastalığı olanlarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Solunum felci ile hastanın kaybedilmesine yol açabileceğinden önemli bir yan etki olarak gözönünde tutulmalıdır.

ÜRÜN FORMULASYONU

Aminoglikozid preparatları intravenöz ve intramüsküler kullanım için hazırlanmıştır. Genellikle pH:3.5-5.5 arasında saklanırlar. Sülfat biçimleri kullanılmaktadır. Beta laktam antibiyotikler, penisilinler sefalosporinlerle aynı solüsyonda verilmeleri her iki antibiyotiğin inaktivasyonu ile sonuçlanır.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda günlük aminoglikozid dozları:

(mg/kg/gün)	Yetişkin	Çocuk
Gentamisin	3-5	6-7.5
Tobramisin	3-5	3-5
Sisomisin	3-5	6-7.5
Netilmisin	4-7.5	3-5
Amikasin	15	15
Kanamisin	15	15
Streptomisin	15	15
Dibekasin	3-5	6-7.5

Aminoglikozidlerle etkileşim gösteren droglar:

Drog	Mekanizma
Semisentetik penisilin ve diğer beta laktam antibiyotikler	Dönüşümsüz kompleks oluşumu
Heparin	Dönüşümlü kompleksler oluşabilir
Amfoterisin B	Nefrotoksik etki artar
Sefalosporinler	Nefrotoksik etki artışı
Klindamisin	Nefrotoksisite olasılığı artabilir.

Dimenhidrinat
Etakrinik asit

Ototoksisite bulguları maskeleyebilir
Ototoksisite ve nefrotoksisite olasılığı
artabilir

İskelet kası
gevşeticiler ve
nöromusküler blokerler

Aminoglikosidlerin nöromusküler
blokaj etkilerini artırabilirler.

Streptomisin

Tuzları ve sülfat şekli kullanılır. Dolaşıma geçince yaklaşık %30'luk bir kısmı proteinlere bağlanır. %50-60 oranında böbreklerle değişmeden atılır. Çok azı safraya geçer. Kalan kısmı vücutta metabolize edilir. Kullanıldığı başlıca hastalıklar; tüberküloz, bruselloz, veba, tularemi, infektif endokarditir. Ototoksik etkisi belirgindir. Nefrotoksik etkisi diğer aminoglikozidlere göre en azdır.

Ülkemizdeki preparatları:

- Streptomisin (Abbott, Abfar, İ.E., Pfizer, Squibb, Wyeth)
 - Strep-Deva (Deva)
- Flakon 0.5-1 gr'lık ambalajda

Neomisin

Nefrotoksik ve ototoksik etkisi en fazla olan aminoglikoziddir. Bu yüzden topikal uygulamalarda kullanılır. Fiziksel etkenlere dayanıklıdır. Direnç gelişimi nispeten azdır. Deri infeksiyonları, göz ve dış kulak yolu infeksiyonlarında başarılı sonuçlar alınmaktadır. Emilimi yok denecek oranda olduğundan barsak sterilizasyonu için oral olarak verilebilir. Yurdumuzda topikal kullanım için preparatları mevcuttur. Bazı antidiyareiklerin içinde yer almıştır.

Ülkemizdeki preparatları:

- Bekapomat (Anka), Deksamisin pomat (D.İ.F.), Pimafucort pomat (Santa Farma), Betnovate-N (Glaxo), Kortidem pomat (Deva), Ondron pomat (İ.E.), Graneodin pomat (Squibb), Sikatran toz (Abdi İbrahim), Thiocilline pomat (Abdi İbrahim), Vitonal pomat (Eczacıbaşı), Minaderm (Günsa), Neoklorin (Vita Kimya), Neolet Pastil (Eczacıbaşı), Diyakal süspansiyon- tablet (Saba), Diyareks Fort süsp.(Fako).

Paromomisin

Paromisin'dan elde edilen bir antibiyotiktir. Geniş spektrumludur. Yalnızca oral kullanılmaktadır. Oral kullanımda emilimi yok denecek kadar azdır. Uzun süreli kullanımlarda bile toksik etkisi görülmez. Shigella ve Salmonella portörlerinde, hepatik ansefalopatide kullanılmaktadır.

Ülkemizdeki preparatları:

- Gabromicina (Deva) 500 mg. vial
- Gabroral (Deva) 125 mg. şurup

Kanamisin

Kanamisin A ve Kanamisin B diye iki tipi mevcuttur. Kanamisin A tedavide kullanılan tipidir. Nefrotoksik potansiyeli çok yüksektir. İdrar yolu ile atılımı stafilokok, gonokok, E.coli etyolojili infeksiyonlarda (üriner infeksiyonlarda) başarılı sonuçlar alınmasına sebep olur. Fakat yüksek nefrotoksisite riski nedeniyle günümüzde kullanımı çok sınırlanmıştır.

Ülkemizde bulunan preparatları:

- Kanamycin (İ.E.), 0.5 g. Amp., 1 gr. vial

Gentamisin

Aminoglikozidler içinde amikasinden sonra spektrumu en geniş olanıdır. Plazma proteinlerine çok az bağlanır. Parenteral uygulanır. Kas içi uygulamadan 1/2-1 saat sonra kan düzeyi etkili düzeye ulaşır. Bu etki 6-8 saat sürer. İdrarda kana göre 50-100 kat fazla yoğunlaşabilmesi üriner infeksiyonlarda başarı ile kullanılmasını sağlar. Pseudomonas duyarlı suşlarında antipseudomonal etkili penisilinlerle başarı ile kombine edilir. Sistemik infeksiyonlarda 3 eşit doza bölünüp, 8 saat ara ile kullanılması tavsiye edilmektedir.

Ülkemizdeki preparatları:

- Garamycin (Schering, Eczacıbaşı)
- Gensif (Sifar)
- Genta (İ.E.)
- Gentasillin (Nobel)
- Gentamisin (Deva) 20,80 mg. Ampul

Tobramisin

Gentamisine çok benzer. Üstünlüğü Pseudomonas auerginosa'ya daha etkin olmasıdır. Gentamisine göre daha az nefrotoksisite gösterdiği ileri sürülmüştür.

Ülkemizdeki preparatları:

- Nebcin (E.Lily, M.N.)
- Tobel (Nobel) 20 ve 80 mg. Amp.

Amikasin

Yarı sentetik olarak Kanamisin A'dan türetilmiştir. Diğer aminoglikozidleri inaktive eden enzimlere dayanıklı olması klinik kullanımda üstünlük sağlamıştır. Kanamisin gibi ototoksik özelliği daha ön plandadır. Pseudomonas auerginosa'ya karşı gentamisinden üstündür. Toksik etkileri gentamisin ve tobramisine göre daha fazladır. Dirençli infeksiyonlarda kullanılmak üzere saklanması daha akıllıca olacaktır.

Ülkemizdeki preparatları:

- Amiklin (Bristol, Eczacıbaşı)
- Amisin (Fako)
- Mikasin (Abfar)
- Negasin (M.N.) 100, 250, 500 mg. ampul

Netilmisin

Sisomisin'in semisentetik türevidir olup, inaktive edici bakteri enzimlerinin çoğuna dayanıklıdır. Diğer aminoglikozidlere oranla daha az nefrotoksik olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizdeki preparatları:

- Netromycine (Schering, Eczacıbaşı) 50 mg. Ampul

LİNKOZAMİDLER

Streptomyces lincolensis'den elde edilen linkomisin ilk defa 1962 yılında ortaya çıkmıştır. Klindamisin ise 7-kloro-7-deoksi linkomisin derivativedir. Özellikle anaerobik infeksiyonların tedavisinde tercih edilmektedirler. Kimyasal özellikleri birbirine benzemesine rağmen emilimi daha iyi olan ve antimikrobiyal etkinliği daha fazla saptanan Klindamisin linkomisinden daha fazla kullanılmaya başlanmıştır.

ETKİ MEKANİZMASI

Linkoz amidler bakteriyostatik ve bakterisid etki gösterebilirler. Bu etki antibiyotik konsantrasyonuna ve bakteri türüne bağlı olarak oluşur. Linkozamidler başlıca Gram pozitiflere ve Bakteroides türlerine etkilidirler. Klindami-

sin ve linkomisinin kalitatif olarak benzer aktiviteleri vardır. Fakat invitro çalışmalarda klindamisin daha aktif bulunmuştur. Bakteri hücresinde bağlandıkları bölge kloramfenikol ve eritromisinin bağlanma yerlerine çok yakındır. Bu iki antibiyotikle beraber kullanıldıklarında antagonist etki gösterirler. Makrolidlerle aralarında çapraz direnç oluşabilir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Linkomisin ve klindamisin oral ve parenteral verilebilir. Klindamisin linkomisine göre sindirim kanalından daha iyi emilir. Linkomisin besinlerle beraber alınca emilimi azalır. Bu nedenle aç kamına alınması iyi olur. Klindamisin besinlerle alınca absorpsiyonu azalmaz.

Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanırlar. Kemik dahil tüm vücut sıvılarına iyi dağılırlar.

ANTİMİKROBİYAL SPEKTRUM

Linkozamidler birçok Gram pozitif bakteriye, bazı Gram negatif anaeroblara etkilidirler. Klindamisin Bacteroides türleri de dahil olmak üzere güçlü etkinlik gösterir. Linkozamidler eritromisin gibi penisiline alternatif olarak kullanılmıştır. Fakat bu drogların kullanılmasıyla gelişen, öldürücü olabilen pseudomembranöz enterokolit vakaları kullanımlarını kısıtlamıştır. Buna göre sadece uygun başka bir alternatif antibiyotik olmayan ciddi infeksiyonlara saklanması gerekir.

Klinik uygulamada sadece anaerobik infeksiyonlarda birinci seçenек olarak kullanılmaktadırlar. Çeşitli Gram negatif anaerobların etken olduğu pelvik infeksiyonlarda, osteomyelitte de tercih edilirler. Çeşitli streptokok ve stafilokok infeksiyonlarında gereken antibiyotiklerin kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak düşünülebilir.

Linkozamidlerin günlük kullanım dozları:

		Yetişkin	Çocuk
LİNKOMİSİN	Oral	3-4 x500 mg.	30 mg/kg/gün
	Parenteral	2x600 mg.	10-20 mg/kg/gün
KLİNDAMİSİN	Oral	3-4x150-600mg.	8-12 mg/kg/gün
	Parenteral	3-4 x 300-900mg.	10-40 mg6kg/gün

YAN ETKİLER:

Oral alındıklarında en sık yan etkileri diyare, bulantı, kusmadır. Barsak koliği ve pseudomembranöz kolit oluşturabilirler. Yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda pseudomembranöz kolit olasılığı artar. Antibiyotik tedavisi sırasında veya sonraki günlerde ortaya çıkabilir. En çok linkozamidlerle tedavi sırasında görülmektedir. Etenki flora değişimi ile barsakta sayıları artan enterotoksijenik *Clostridium difficile*'nin salgıladığı toksinlerdir. Kolit başladığında ilacın kesilmesi gerekir.

Linkozamidler kaşıntı, döküntü gibi alerjik reaksiyonlar yapabilirler. Klindamisin, ampisilin, aminofilin, barbitüratlar, fenitoin, kalsiyum, glukonat magnezyum sulfat ile aynı solusyon için verilmemelidir. Linkozamidler nöromusküler blokaj yapan ilaçların etkinliğini artırır.

Ülkemizdeki preparatları:

- Lincocin (Eczacıbaşı)
- Linconobel (Nobel)
- Linkomisin-İE (İ.E.): Linkomisin HCl-600 mg. Amp., 500 mg. kaps., 600 mg. vial
- Klindamisin HCl
- Cleocin (Eczacıbaşı): 150 mg. kap., 75 mg. granül, 300 mg. Amp.
- Linmisin (Deva)
- Linomisin (Deva)

VANKOMİSİN

Streptomyces orientalis'den elde edilir. pH 3-5'deki solusyonları en stabildir. Buzdolabında saklanması uygundur.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Vankomisin bakterisid etkili bir antibiyotiktir. Bu etkiyi hücre duvarının peptidoglikan sentezini bozarak gösterir. Sindirim kanalından emilimi çok azdır. Vankomisin başlıca glomeruler filtrasyon olmak üzere böbrekler yoluyla vücut dışına atılır. Verilen dozun %90'ı 24 saat içinde idrarla atılmaktadır. Yarılanma ömrü 3-13 saat arasında değişmektedir.

ANTİMİKROBİYAL ETKİ

Vankomisin bir glikopeptid antibiyotiktir. Gram pozitif bakterilerin çoğu vankomisine hassastır. Fakat Gram negatifler, mikobakteriler ve mantarlar yüksek oranda rezistandır. Tedavi sırasında vankomisine direnç gelişimi bildi-

ılmemiştir.

Bakterisid etkili semisentetik, stafilokoklara etkili penisilinler ve sefalosporinlerin alerji veya direnç gelişimi nedeniyle kullanılmadıkları durumlarda vankomisin tercih edilen ilaçtır. Etki spektrumu dar olan vankomisin pseudo-membranöz enterokolitte en etkili antibiyotiktir.

YAN ETKİLER

Vankomisin toksik etkileri fazla olan bir antibiyotiktir. En yaygın komplikasyonu tromboflebit oluşumudur. Bu etki dilue ilacın, yavaş intravenöz injeksiyonu ile azaltılabilir. Damar dışına çıkması çevre dokularda nekroz yapar. Intravenöz uygulanması sırasında yüzde, boyunda, sırt ve göğüs üst kısımlarında kaşıntılı, eritamatöz veya makülopapüler döküntüler görülebilir. Bu tabloya kırmızı adam veya kırmızı boyun sendromu da denir. Deri döküntüsü veya ilaç ateşi şeklinde hipersensivite reaksiyonları görülebilir. Başlıca yan etkilerinden biri olan işitme kaybı önemlidir. Ortaya çıkınca ilacın kesilmesi gerekir.

Aminoglikozidlerle beraber kullanılırsa ototoksisite ve nefrotoksisite riski artmaktadır.

Ülkemizdeki preparatları:

Vancocin CP (Mustafa Nevzat) 500 mg. Amp.