

AMİNOGLİKOZİDLER



Aminoglikozidler

- Bu grubun prototipi olan streptomisin 1944 yılından beri kullanılmaktadır.
- Oldukça ciddi yan etkileri vardır.
- Sistemik etki elde etmek için sadece parenteral yolla kullanılırlar.
- Bu olumsuzluklarına karşın, ciddi enfeksiyonların tedavisinde sık kullanılan bir antibiyotik grubudur.

Etki Mekanizması

- Duyarlı bakterilerde ribozomal 30S alt ünitesine irreversibl bağlanarak hızlı bakterisid etki oluştururlar.
- Ayrıca bakteri sitoplazma membranını zedelerler.

Direnç

- Aminoglikozidlerin bağlandığı ribozomal proteinlerde değişiklik sonucu görülen **ribozomal direnç**. Özellikle streptomisin için geçerlidir ve çapraz direnç görülmez.
- Bakteri membran geçirgenliğinde azalmaya bağlı **permeabilite direnci**. Tüm aminoglikozidler için geçerlidir.
- Aminoglikozidlerin bazı bakteriyel enzimlerle modifiye edilmesi, en sık ve en önemli direnç mekanizmasıdır. Bu direnç tüm aminoglikozidlerde görülmesine karşın, amikasin için çok geçerli değildir.

Farmakokinetik

- Çok az lipofilik bileşikler olduklarından oral yolla absorpsiyonları çok azdır ve sistemik etki elde etmek için sadece parenteral yolla kullanılırlar.
- Dokulara iyi dağılmazlar. Göz ve BOS'a yeterli düzeyde girmezler. Sadece böbrek korteksiyle iç kulak endo ve perilenfinde yüksek konsantrasyonda toplanırlar.
- Vucutta hemen hemen hiç metabolize edilmeden böbreklerden glomerüler filtrasyonla itrah edilirler. Bu nedenle böbrek yetmezliği olgularında mutlaka dozları ayarlanmalıdır.
- Terapötik indeksleri dar olduğu için tedavide serum düzeylerinin ölçülmesi önerilir (TDM).
- Postantibiyotik etkileri vardır. Ayrıca konsantrasyon bağımlı etki yaparlar. Bu amaçla günlük dozun bir seferde verilmesi önerilir.

Antibakteriyel Spektrum

- ❑ Dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Esas olarak Gram negatif aerob basillere etkilidirler.
- ❑ Anaeroplara hiç etkisi yoktur.
- ❑ Gram pozitif koklara etkileri yeterli değildir. Stafilokoklara kısmen etkili olmalarına karşın, streptokoklar genellikle dirençlidir.
- ❑ *Mycobacterium tuberculosis*'e etkilidirler.

Kullanılışları

A. Tedavide tek başına kullanılışları

- **Üriner sistem enfeksiyonları:** Özellikle nosokomiyal komplikasyonlu ÜSE tedavisinde önemlidirler.
- **Pnömoni:** Nosokomiyal pnömonilerde tek başlarına veya, daha iyisi, beta laktam bir antibiyotikle kombine edilerek kullanılır. Toplum kökenli pnömonilerde kullanılması önerilmez.
- **Menenjit:** Gram negatif basillerin neden olduğu nosokomiyal menenjitlerde intratekal veya intraventriküler yolla kullanılır. Psödomonal menenjitlerde mutlaka bir beta laktam antibiyotikle kullanılmalıdır.
- **Bakteriyemi:** Gram negatif basillerin etken olduğu bakteriyemi tedavisinde ilk tercih edilecek ajandır.
- **Diđerleri:** Gram negatif basillerin etken olduğu osteomyelit, peritonit, ampiyem, biliyer enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.
- **Spektinomisin:** Sadece penisiline dirençli *N. gonorrhoeae* tedavisinde kullanılır (3. sıra ilaç).

Kullanılışları 2

B. Kombine tedavide kullanılışları

- **Psödomonal enfeksiyonlar:** Antipsödomonal beta laktam antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılırlar.
- **İnfektif endokardit:** Penisilin G ile kombine edilerek kullanılırlar.
- **Febril nötropenik hastalar:** Antipsödomonal beta laktam antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılırlar.
- **İntraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar:** Bu durumda Gram pozitiflere ve özellikle anaeroplara etkili (5-nitroimidazoller, klindamisin, kloramfenkol vb.) antibiyotiklerle kombine edilirler.
- **Bruselloz:** Doksisisiklin ile streptomisin kombine edilir.
- **Tüberküloz:** Streptomisin, viomisin ve kapreomisin bu amaçla kullanılır.

Aminoglikozid türleri

- ❑ **Streptomisin:** İlk kullanılan aminoglikoziddir. Etkililiği diğerlerine göre düşüktür. Tüberküloz tedavisinde eski önemini kaybetmiştir. Ototoksik etkisi belirgin, nefrotoksik etkisi zayıftır.
- ❑ **Gentamisin:** Antibakteriyel etki gücü yüksektir. Etkisine, streptomisine göre, daha az direnç gelişir. Lokal olarak ta kullanılır.
- ❑ **Tobramisin:** Gentamisine benzer. *P. aeruginosa*'ya karşı daha iyi etki gösterir. Nefrotoksik etkisi gentamisin'den azdır.
- ❑ **Netilmisin:** Bakterilerin salgıladığı aminoglikozidleri inaktive edici enzimlerin çoğuna dayanıklıdır.

Aminoglikozid türleri-2

- **Amikasin:** Aminoglikozidleri inaktive edici enzimlerin çoğuna çok dayanıklıdır ve bundan dolayı en geniş spektrumlu aminoglikoziddir. Bu nedenle rastgele kullanılmaması ve kullanımının hastanelerde ve diğer aminoglikozidlere dirençli suşlar için olması gerekir.
- **Neomisin:** Ototoksik ve nefrotoksik etkisi en fazla olan ve bu nedenle sistemik kullanılmayan bir aminoglikoziddir. Oral yolla barsakta sterilizasyon yapmak için kullanılır. Merhem şeklinde de kullanılır.
- **Paromomisin:** Barsak amibiyazisi ve tenyazisde kullanılan bir aminoglikoziddir.

Aminoglikozidlerin tek doz kullanımı

□ Aminoglikozidlerin tek doz yavaş infüzyon şeklinde verilmesiyle hem yan etkilerinin azaldığı ve hem de bakteri öldürme fonksiyonlarının arttığı bildirilmiştir. Bu uygulamanın rasyoneli; aminoglikozidlerin bakterileri konsantrasyon bağımlı bir şekilde öldürmeleri ve post antibiyotik etkilerinin olmasıdır.

Yan Etkiler

- **Nefrotoksisite:** Doz bağımlı, hafif veya orta şiddette ortaya çıkan ve reversibl bir yan etkidir. Nefrotoksisite açısından; Gentamisin> Tobramisin =Amikasin>Netilmisin>Streptomisin. Kendileri de nefrotoksik olan furosemid, sikloserin, amfoterisin B, vankomisin ve sefalotin gibi ilaçlarla kullanıldıklarında nefrotoksisite artar.
- **Ototoksisite:** 8. Kafa çiftinin hem duyma hem denge fonksiyonu üzerine toksik etki yaparlar. Doz bağımlı ve irreversibldir. Neomisin en fazla ototoksisitesi olan, netilmisin ise bu açıdan en emniyetli aminoglikoziddir.

Yan Etkiler 2

Nörotoksisite: Yüksek dozda çizgili kaslarda kürar benzeri zayıf nöromüsküler blok yaparlar.

Diğer yan etkiler: Allerjik reaksiyonlar, nadir olarak kemik iliği depresyonu, faktör V'in antagonize edilmesine bağlı kanama görülebilir.

Böbrek yetmezliğinde aminoglikozidlerin dozunun ayarlanması

Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda aminoglikozidlerin serum düzeyinin ölçülmesi doğru olur. Bu durumda kan kreatinin düzeyine bakarak doz iki şekilde ayarlanır.

1. Ya doz aralığı uzatılır.
2. Ya da hastanın kreatinin düzeyine bakarak ve bu amaçla hazırlanmış şemalardan yararlanarak günlük doz azaltılır.