

AMİNOGLİKOZİDLER

-FARMAKOLOJİ

-ANTİBİYOTİKLER

-AMİNOGLİKOZİDLER

Aminoglikozidler

Etki mekanizması: Primer etki yeri bakteri ribozomlarındaki 30S alt birimidir. 30S alt birimine geridönüşsüz olarak bağlanır ve ribozomlardaki protein sentezini inhibe eder.

- Moleküllerindeki polar yapılar olan polikatyonik gruplardan dolayı düşük lipofilik özelliktedirler; en az lipofilik olan antibiyotiklerdir.
- Lipofilisitelelerinin düşük olması nedeniyle mide-bağırsak kanalından az absorbe edilirler. Bu nedenle sistemik enfeksiyonların tedavisinde parenteral yolla kullanılmaktadırlar.
- Nispeten güçlü bazlar olup bazik ortamda iyonizasyon oranları azalır ve bakteri hücrelerine girişleri artar fakat bu durumun klinik bir önemi yoktur.
- Hızlı bakterisid etki gösterirler. Bakterisid etkileri doza bağımlıdır; tek seferde yüksek doz verilmesi hızlı bakterisid etki oluşturur.

Aminoglikozidler

- Dar spektrumlu antibiyotiklerdir.
- Aminoglikozidlere en duyarlı olanlar gram (-) aerobik basillerdir.

Antibakteriyel Spektrum

- ✓ Enterobacteriaceae türleri (E. coli, Klebsiella, Entrobacter, Sigella, Salmonella, Serratia, Proteus.)
- ✓ Pseudomonas aeroginosa
- ✓ Brucella türleri
- ✓ Yersinia tularensis, Yersinia pestis
- ✓ Haemophilus influenzae

Aminoglikozidler

- Aminoglikozidler, *Pseudomonas aeruginosa*'nın membran permeabilitesini artırarak etkili olurlar; aynı zamanda *P. aeruginosa*'ya sokulamayan beta-laktam antibiyotiklerin de etkisini artırır. Penisilinlerle sinerjistik etkileşme gösterirler; kombinasyonları kullanılmaktadır. Fakat aminoglikozidler ile **penisilin ve sefalosporinler** birleşirler, birbirlerini inaktive ederek geçimsizlik oluştururlar, bu nedenle kombinasyon tedavilerinde enjeksiyon hazırlanırken **aynı solüsyon içine konulmazlar**. Ayrıca böbrek yetmezliği olgularında aynı etkileşme vücut sıvılarında da meydana gelebilir.
- *Mycobacterium tuberculosis* aminoglikozidlere duyarlıdır.
- Gram (+) bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve *epidermidis* aminoglikozidlere duyarlıdır.

Aminoglikozidler

Rezistans

- Aminoglikozidlere rezistans gelişmesinde 3 temel mekanizma rol oynar:
 1. Aminoglikozidi inaktive eden enzim salgılanması
 2. Aminoglikozidin hücre içine taşınmasında etkili olan permeabilitenin bozulması
 3. Bakterilerin 30S alt biriminin aminoglikozide karşı afinitesinin azalması
- Çapraz rezistans vardır.

Aminoglikozidler

Farmakokinetik

- Plazma proteinlerine az bağlanırlar veya hiç bağlanmazlar.
- Sadece ekstraselüler sıvıda dağılırlar, BOS'a geçişi azdır.
- Böbrek korteksinde plazmanın 10-15 katı kadar birikebilir. Bu nedenle **nefrotoksik** etki potansiyeli bulunmaktadır.
- İç kulağın perilenfinde ve endolenfinde birikerek **ototoksik** etki oluşturabilir.
- Terapötik indeksi dar olduğu için uzun süreli kullanımda plazmada toksik düzeye erişebilecek kadar birikebilir.
- Mide-bağırsak kanalından az absorbe edilir.
- Toksik doz/Terapötik doz oranı düşük olduğu için tedaviye başlamadan önce mg/kg oranına göre doz ayarı yapılmalıdır ve mümkünse plazma ilaç düzeyi izlenmelidir.
- Böbreklerden glomerüler filtrasyon ile fazla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği durumlarında doz ayarı yapılmalıdır.

Aminoglikozidler

Günde tek doz verildiğinde plazma konsantrasyonu düşük olacağı için böbrek ve iç kulakta birikme oranı ve dolayısıyla toksisite ihtimali azalır.

Posantibiyotik etkileri oldukça uzundur.

Aminoglikozidler günde tek doz kullanıma olanak sağlamaktadır.

Bakterisid etkileri doza bağımlıdır; tek seferde yüksek doz verilmesi hızlı bakterisid etki yapar.

Plazma konsantrasyonun izlenme sıklığı azalır, tedavi maliyeti düşer, aynı zamanda ayaktan tedaviye imkan verdiği için hasta uyuncu kolaylaşır.

Aminoglikozidler

Bazı Kullanım Yerleri

- Dar terapötik indeksli olduğu ve önemli oranda risk oluşturan toksisiteler (Nefrotoksik, ototoksik, nörotoksik) oluşturabildiği için genelde diğer antibiyotiklere yanıt vermeyen ciddi enfeksiyonlarda kullanımı vardır.
- Gram (-) bakterilere bağlı karın-içi, pelvis-içi, akciğer, yumuşak doku ve kemiklerde gelişen enfeksiyonlarda kullanımı vardır.
- Böbrekte plazmadan çok daha fazla birikme potansiyelinden dolayı komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonlarında kullanımı vardır.
- Pseudomonas enfeksiyonlarında, hastane enfeksiyonlarında, hastalık etkeni belirlenmemiş sepsisemilerde kullanımı vardır.
- Böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı gerektirmektedir.

Aminoglikozidler

Yan Etkileri

Böbrek proksimal tubulus hücrelerinde birikerek bu hücrelerin lümene bakan sitoplazma membranı ve lizozomlarını bozarlar; idrarda N-asetil- β -glukozaminidaz atılımı artar yani enzimüri oluşur. Böbreği koruyan prostaglandinlerin üretimi azalır. Böbreğin idrarı yoğunlaştırma yeteneği bozulur. Kan üre azotu ve serum kreatinin düzeyi artar. Proteinüri görülür. Geri dönüşlüdür. Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı halinde toksisite artar.

İç kulağın endolenfinde ve perilenfinde birikir; elektrolit dengesi, işitme ve dengeyi bozar. İlaça maruz kalma uzarsa etki geridönüşsüz hale gelebilir. Kulak çınlaması ve kulakta dolgunluk hissine de sebep olabilir. Baş dönmesi, denge kaybı yapabilir. Yaşlılar bu toksisiteye daha duyarlıdır. Güçlü diüretikler gibi ototoksik ilaçlarla beraber kullanımında toksisite artar.

Yüksek dozda çizgili kaslarda kürar benzeri nöromüsküler blok yapar; motor sinir ucundan asetilkolin salıverilmesini ve membranın asetilkoline duyarlılığını azaltır. Hipokalsemi, hipokalemi, Myastenia gravis hastaları daha duyarlıdır. (Bu nöromüsküler blok iv kalsiyum tedavisi, antikolinesterazlar ile düzeltilebilir.)



NEFROTOKSİK



OTOTOKSİK



NÖROTOKSİK

Aminoglikozidler

Diğer Yan Etkileri

- Oral kullanımda diyare sıklıkla görülür.
- Yüksek dozda çok nadir baş ağrısı, ensefalopati ve konvülsiyon yapabilir.
- Ağız çevresinde ve ekstremitelerde parestezi (uyuşma) yapabilir.
- Cilt döküntüsü, ateş gibi alerjik belirtilere sebep olabilir.

Aminoglikozidler

- Aminoglikozidlerin üstünlükleri:

- ✓ **Hızlı bakterisid etki gösterir.**
- ✓ **Postantibiyotik etkileri vardır ve oldukça uzundur (Postantibiyotik etki: Ortamda yetersiz ilaç olmasına rağmen bakterilerin çoğalması bir süre daha engellenir).**
- ✓ **Diğer antibiyotiklerin çoğuna göre gram (-) aerobik basiller üzerine daha çok etki gösterir.**
- ✓ **Nispeten ucuz ilaçlardır.**

Aminoglikozidler

- Aminoglikozidlerin sakıncaları:

- ✓ Sistemik etki için parenteral yoldan kullanılmalıdır.
- ✓ Terapötik indeksi dardır; plazma ilaç düzeyinin izlenmesi gerekebilir.
- ✓ Bakteride çabuk rezistans gelişmesine sebep olabilir.
- ✓ 3 önemli toksisite oluşturma potansiyeli vardır:

1. NEFROTOKSİK
2. OTOTOKSİK
3. NÖROTOKSİK

Aminoglikozid İlaç Türleri

Gentamisin
Streptomisin
Tobramisin
Amikasin
Netilmisin
Neomisin
İsepamisin
Kanamisin
Pamisin



Türkiye'de Müstahzarı Bulunan Aminoglikozidler

- Gentamisin
- Streptomisin
- Tobramisin
- Amikasin
- Netilmisin
- Neomisin

Gentamisin

- Amikasinden sonra en geniş spektrumlu ve bakteriler üzerine en etkili olan aminoglikoziddir.
- Gentamisinin en önemli özelliklerinden biri kanda **%10** oranında **alyuvarlara** bağlanmasıdır. Bu yüzden alyuvar sayısı normalden az olan kişilerde (örneğin anemik hastalarda) serbest miktar normalden daha fazla olacağı için toksisite artabilir.
- Plazma proteinlerine neredeyse hiç bağlanmaz.
- Değişmeden böbreklerden elimine edilir ve idrarda, serumdan 10-100 kat daha fazla bulunur, bu da idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmasına imkan vermektedir.
- Tedavi süresi mümkünse **7 günü geçmemelidir.**

Gentamisin

Gentamisinin Endikasyonları

Gram (-) bakterilere bağlı karın-içi, pelvis-içi, akciğer, yumuşak doku ve kemiklerde gelişen enfeksiyonlarda, idrar yolu enfeksiyonlarında ve bu enfeksiyonlar sırasında oluşabilecek **bakteriyemi** tedavisinde rutin olarak (iv, im) kullanımı vardır.

Gram (-) bakteri menenjitlerinde intratekal olarak kullanılır, ayrıca nötropenik hastalardaki septisemilerde de kullanımı vardır.

Hastalık etkeni belirlenmemiş ağır septisemilerde anaerobik bir penisilin ile birlikte kullanılabilir. Bu tedaviye nitroimidazol türevi (metronidazol gibi) bir antianaerobik ilaç eklenebilir.

Strep. Viridans, enterokoklar ve stafilokokların yaptığı infektif endokarditlerin tedavisinde yüksek dozda parenteral ampicilin veya penisilin G ile kombinasyonu kullanılabilir.

Pseudomonas enfeksiyonlarında bir antipsödomonal bir penisilin ile kombinasyonu kullanılır.

Dış kulak yolundaki ve konjoktivadaki enfeksiyonlarda lokal olarak kullanılır.

Gentamisin

TÜRKİYE'DE GENTAMİSİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ❖ GENMISIN AMPUL 40 MG/ML-80 MG/2 ML
 - ❖ GENMISIN AMPUL GENMISIN İM/İV ENJ. FLAKON 160 MG/2 ML
 - ❖ GENTA AMPUL 40 MG/ML-80 MG/2 ML-120 MG/2 ML-160 MG/2 ML
 - ❖ GENTAMED İM/İV ENJ. ÇÖZELTİ 20 MG/2 ML-40 MG/ML-80 MG/2 ML
 - ❖ GENTHAVER AMPUL 20 MG/2 ML-80 MG/2 ML-120 MG/2 ML-160 MG/2 ML
 - ❖ GENTREKS İM/İV AMPUL 40 MG/ML
 - ❖ GENTREKS İM/İV ENJ. ÇÖZELTİ 80 MG/2 ML-120 MG/2 ML-160 MG/2 ML
 - ❖ TURKTIPSAN GENTAMİSİN SULFAT İM/İV ENJ. İNF. ÇÖZ. 20 MG/2 ML-40 MG/1 ML-80 MG/2 ML
-
- ❖ BELOGENT MERHEM
-
- ❖ GENTA GÖZ VE KULAK DAMLASI
 - ❖ GENTAGUT GÖZ VE KULAK DAMLASI
 - ❖ GENTAMED STERİL GÖZ VE KULAK DAMLASI

Streptomisin

- İlk bulunan aminoglikoziddir.
- Antipsödomonal bir aminoglikozid değildir.
- Bilhassa denge organı üzerinde ototoksik etkisi bulunmaktadır.
- Diğer aminoglikozidlerden farklı olarak karaciğerden safra içine geçerler.
- Nefrotoksik etki potansiyeli nispeten düşüktür. Böbrek korteksinde en az biriken aminoglikoziddir.
- Çabuk rezistans oluşabilir.

Streptomisin

Tüberküloz tedavisinde izoniazid, pirazinamid ve etambutol ile kombinasyonu kullanılabilir. (Ancak günümüzde pek tercih edilmemektedir.)

Brusella, veba ve tularemi gibi enfeksiyonlarda başta tetrasiklin olmak üzere diğer antibiyotiklerle kombinasyonu kullanılır.

Streptomisinin
Endikasyonları

Escherichia colinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılabilir.

Streptomisin

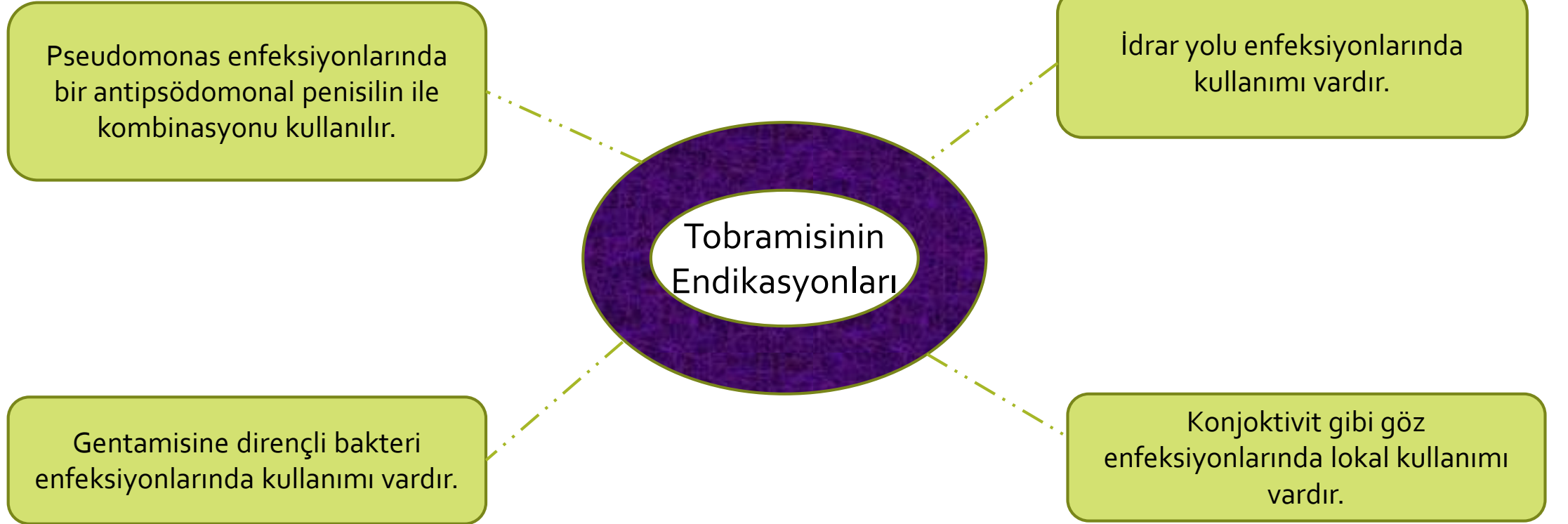
TÜRKİYE'DE STREPTOMİSİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ❖ KRİSTALİZE STREPTOMİSİN SÜLFAT ENJ. ÇÖZ. TOZU

Tobramisin

- Gentamisine benzerlik göstermekle beraber Pseudomonas aeruginosaya karşı gentamisinden daha etkili ve gentamisinden daha az nefrotoksiktir.
- Streptomisin gibi tobramisine karşı da çabuk rezistans gelişebilir.
- Lokal olarak sıklıkla oftalmik preparatlarda kullanılır.

Tobramisin



Tobramisin

TÜRKİYE'DE TOBRAMİSİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ❖ OBRAMİS GÖZ DAMLASI ÇÖZ. %0.3
- ❖ OFTAMYCİN GÖZ MERJ-HEMİ %0.3
- ❖ OFTAMYCİN STERİL GÖZ DAMLASI %0.3
- ❖ TOBRASED GÖZ DAMLASI ÇÖZ. %0.3
- ❖ TOBRASED STERİL GÖZ MERHEMİ %0.3
- ❖ TOBEX STERİL OFTALMİK ÇÖZ. %0.3
- ❖ TOBSİN GÖZ DAMLASI ÇÖZ. %0.3
- ❖ COMBİDEX GÖZ DAMLASI ÇÖZ.
- ❖ LOTEBRA GÖZ DAMLASI SÜSP.
- ❖ OFTAMYCİN-DX STERİL GÖZ MERHEMİ
- ❖ TOBRADEX STERİL OFTALMİK SÜSP.
- ❖ TOBRALOT GÖZ DAMLASI SÜSP.
- ❖ TOBRAZON GÖZ DAMLASI SÜSP.
- ❖ ZYLET GÖZ DAMLASI SÜSP.
- ❖ TOBİ NEBÜLİZASYON İÇİN ÇÖZ. 300 MG/5 ML

Amikasin

- En geniş spektrumlu aminoglikoziddir.
- İç kulakta bilhassa işitme fonksiyonunu bozar.
- Genelde rezerv antibiyotik olarak; hastanelerde veya diğer aminoglikozidlere (özellikle gentamisin) rezistan bakteri enfeksiyonları için kullanılmak üzere saklanır. Fakat etkinliği diğer aminoglikozidlere göre daha düşüktür.

Amikasin

TÜRKİYE'DE AMİKASİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ❖ AMEXOT IM/IV ENJ. ÇÖZ. 500 MG/2 ML
- ❖ AMİJEKSİN ENJ. SOL. AMPUL 100 MG/2 ML-500 MG/2 ML
- ❖ AMİKAVER IM/IV ENJ. ÇÖZ. 100 MG/2 ML-500 MG/2 ML
- ❖ AMİKETEM ENJ. ÇÖZ. 100 MG/2 ML-500 MG/2 ML
- ❖ AMİKOZİT IM/IV ENJ. ÇÖZ. 100 MG/2 ML-500 MG/2 ML
- ❖ MİKASİN IM/IV AMPUL 100MG/2 ML-500 MG/2 ML

Netilmisin

- Gentamisinden daha az nefrotoksiktir ve ototoksisitesi daha azdır.
- Pseudomonasa karşı gentamisinden daha az etkilidir.
- Böbrek yetmezliği durumunda kanda penisilinler tarafından inaktive edilmez.
- Gentamisine rezistan gram (-) bakteri enfeksiyonlarında kullanılır.

Netilmisin

TÜRKİYE'DE NETİLMİSİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ❖ GLYNETİL GÖZ DAMLASI ÇÖZ. %0.3
 - ❖ NETİLCİN GÖZ DAMLASI ÇÖZ. %0.3
 - ❖ NETİRA GÖZ DAMLASI ÇÖZ. %0.3
 - ❖ NETİRA TEK DOZ GÖZ DAMLASI ÇÖZ. %0.3
 - ❖ XANTERNET GÖZ JELİ 50 MG/2 ML
-
- ❖ DEXANETİL GÖZ DAMLASI ÇÖZ.
 - ❖ GLYDEXİL GÖZ DAMLASI ÇÖZ.
 - ❖ NETİLDEX GÖZ DAMLASI ÇÖZ.
 - ❖ NWTİLDEX TEK DOZ GÖZ DAMLASI ÇÖZ.
 - ❖ NETİZON GÖZ DAMLASI

Neomisin

- Böbrek korteksinde en fazla biriken aminoglikoziddir.
- Ototoksik ve nefrotoksik etkisi en fazla olan aminoglikoziddir. Bu nedenle sistemik olarak kullanımı yoktur, lokal olarak kullanılır.
- Uzun süreli oral neomisin kullanımı malabsorpsiyon oluşturabilir.

Neomisin

Profilaksi amacıyla oral olarak eritromisin ile birlikte verilir; kolorektal cerrahi girişim öncesi bağırsak florasının azaltılması amaçlanır.

Bağırsak florasını azaltma etkisinden dolayı hepatik ensefalopatide kullanılır; amonyak üretimini azaltarak hepatik komanın önlenmesi amaçlanır.

Neomisinin Endikasyonları

Kalıcı mesane kateteri olan hastalarda enfeksiyonu önlemek amacıyla yapılan mesane yıkaması solüsyonunda kullanılır. (Solüsyon: Fizyolojik salin içinde polimiksin katılmış neomisin)

Dış kulak yolundaki ve konjoktivadaki yüzeysel enfeksiyonların tedasında lokal kullanımı vardır.

Neomisin

TÜRKİYE'DE NEOMİSİN İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ❖ THİOCİLLİNE GÖZ MERHEMİ
- ❖ THİOCİLLİNE DERİ MERHEMİ

KAYNAKLAR

- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt*, 13. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
- Li Moorman R. In Opioids: Whalen K(ed). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6. ed. Çin, Wolters Kluwer, 2015.