

BÖLÜM 2

AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN İŞİTSEL ve VESTİBÜLER ETKİLERİ

Uzm. Ody. Tuğba URAL¹

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035271>

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Odyometri Programı, Karabük, Türkiye.
tugbaural@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-6936-64791

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye.
mehmetozdemir@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9506-01312

GİRİŞ

Uzun yıllardır aminoglikozid grubu antibiyotikler tüm dünyada yaygın olarak görülen gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik pratikte kullanılan ilk aminoglikozid, *Streptomyces griseus*'tan türeyen ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı ilk etkili ajan olan streptomisindir (Bethesda 2012). Aminoglikozidler klinik olarak gerekli antibiyotikler olmasına rağmen, tedavinin dozunu ve süresini sınırlayan, böbreğe ve iç kulağa toksisite oluşturmakta ve bu toksisitenin altında yatan mekanizmalar 70 yılı aşkındır araştırılmaya devam etmektedir (Jiang, Karasawa ve diğerleri 2017). Aminoglikozidlerin işitsel ve vestibüler toksisitesi uzun zaman sonucu kendini göstermekte ve geri dönüşümsüz bir hücre kaybı olmaktadır (Kim, Hemachandran ve diğerleri 2022). Aminoglikozid grubunun; genel özellikleri, kullanımı için endikasyonları, etki mekanizmaları, kullanım şekli, ototoksik etkileri ve bunlardan korunma yolları bu bölümde anlatılmaktadır. Aminoglikozid grubunun işitsel ve vestibüler toksisitesi üzerinde ayrıca durulmuştur.

1. AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER ve KULLANIM ALANLARI

1.1. Aminoglikozid Grubu Antibiyotikler ve Genel Özellikleri

Aminoglikozid antibiyotikleri, geniş spektrumlu antibakteriyel bileşiklerdir ve sıklıkla gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (Laurell 2019). Aminoglikozidler; streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, sisomisin, netilmisin ve diğerlerini içeren; gram negatif bakterilerle olan ciddi enfeksiyonlarda bir β -laktam antibiyotik grubu ile kombine edilerek kullanılan doğal ya da yarı sentetik maddelerdir. Aminoglikozid grubu, kimyasal yapıları yönünden benzerlik gösterir; molekülleri bir heksoz (aminosiklitol) kısmına bağlı amino şekerlerden oluşur ve suda eriyebilme özelliğine sahiptir (Deck ve diğerleri 2018).

Aminoglikozidler moleküllerindeki polikasyonik gruplardan dolayı lipofilik özelliği zayıf bazlardır. Bu yüzden rahatlıkla bakteri hücrelerine giriş yapabilirler. Fizikokimyasal özellik olarak lipofilik özelliği zayıf antibiyotik grubu oldukları için mide ve bağırsaklarda emilimleri zayıftır (Deck ve diğerleri 2018, Laurell 2019).

Tüberküloz tedavisi için çok yaygın olarak kullanılan aminoglikozidlerin çeşitli kullanım alanları vardır. Gram-negatif ve gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonlarında, kistik fibrozis hastalarında, karmaşık

idrar yolu enfeksiyonlarında, peripartum ve yenidoğan enfeksiyonlarında ve daha birçok enfeksiyonda aminoglikozid grubu ilaçlar tedavi amaçlı kullanılmaktadır. (Kent, Turner ve diğerleri 2014, Goodlet ve diğerleri 2019)

1.1. 1. Gentamisin

Gentamisin, diğer aminoglikozid grupları arasında hem gram-pozitif hem de gram-negatif organizmalara karşı güçlü etkinliği sebebiyle yaygın olarak kullanılan antimikrobiyaldir (Sarsmaz, Grgen ve diğerleri 2022). Vankomisin ya da penisilin ile kombine edilirse, güçlü bakterisit etki oluşturur. Gentamisin, diğer ilaçlara dirençli bazı bakteri türlerinde, sepsis ve zatrrede ikinci bir ilaç (vankomisin, penisilin gibi) ile kullanılır. Nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri vardır. Nefrotoksisite ilacın dozuna ve kullanım süresine göre geri dönüşümlü olmasına rağmen dönüşümsüz olan ototoksisite esas olarak vestibüler bozukluk şeklinde kendini gösterir (Deck ve diğerleri 2018). Vestiblotoksik zellikleri başlığı altında daha ayrıntılı anlatılacaktır.

1.1.2. Neomisin

Neomisin, hepatik koma ve perioperatif profilaksiyi tedavi etmek ve yönetmek için kullanılan bir antibiyotiktir. Gastrointestinal sistemi ameliyata hazırlamak için ameliyat öncesi kullanımı da mevcuttur. Ameliyattan bir gün öncesinde eritromisin ile birleştirilerek verilir. Neomisin sistemik dolaşıma yavaş bir şekilde emilir, bu da özellikle gastrointestinal sistem içinde kullanımında yararlıdır (Kumar, Kelleher ve diğerleri 2013, Veirup ve Kyriakopoulos 2023).

Neomisinin bakterisidal mekanizması; gastrointestinal sistemde yaşayan amonyak üreten bakterileri azaltarak hasta üzerindeki amonyak yükünü hafifletmesidir (Patidar ve Bajaj 2013).

Neomisinin yaygın advers ilaç reaksiyonları, ağız ve rektal bölgede tahriş veya ağrıdır bununla birlikte bulantı, ishal ve *Clostridium difficile* bakterisine bağlı kolit gözlenebilir. Daha ciddi advers olayları ise nefrotoksisite, işitsel toksisite ve vestibüler toksisiteyi (genellikle geri dönüşümsüz) içerir. Diğer bir yan etki nöromüsküler blokajdır ve bu ciddi bir ilaç reaksiyonudur, buna dikkat etmek gerekir (Bethesda 2012).

1.1.3. Tobramisin

Tobramisin, gram-negatif mikroorganizmalara karşı aktivitesi kanıtlanmış bakterisidal aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir. Antipsödomonal aktivitesi, düşük direnç oranları, gentamisinden daha yüksek

etkinliği, uzun süre post antibiyotik etkisi, çeşitli koşullar altında kimyasal stabilitesi ve düşük toksisitesi sebebiyle klinik olarak kullanımı yüksek olmakla birlikte özel tasarlanmış formları da mevcuttur (Vázquez-Espinosa, Girón ve diğerleri 2015). Genellikle yanık yaraları, diğer yumuşak doku, kemik, idrar yolu ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ile septisemi için diğer antibiyotikler ile kullanılır. Tobramisin kas içi ve ven içi günlük dozu 5-6 mg/kg'dır ve üç eşit parçaya bölünerek 8 saatte bir verilir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

Tobramisin ototoksik ve nefrotoksik etkileri gentamisine göre daha zayıf bulunmuştur. Genellikle otolojik komplikasyonlara karşı güvenli olarak kabul edilir. (Vázquez-Espinosa, Girón ve diğerleri 2015, Katzung ve diğerleri 2019).

1.1.4. Streptomisin

Enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklerden biri, hem Gram-negatif hem de gram-pozitif bakterileri inhibe eden streptomisin sülfattır aynı zamanda keşfedilen ilk aminoglikozid ilaçlarından biridir. Oral yoldan alınmaz ve genellikle düzenli kas içi enjeksiyonlar olarak reçete edilir. Aminoglikozidler, 12S ribozomal birimin 30S proteinine bağlanarak bakterideki protein sentezini bloke eder (Judy, Pagariya ve diğerleri 2018, Mansouri, Khayam ve diğerleri 2021).

Tüberküloz tedavisinde, streptomisine karşı ribozomal direnç hemen geliştiği için çeşitli ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. Tüberküloz tedavisi dışında veba, tuleremi, bruselloz ve bazı idrar yolu enfeksiyonlarında da kullanıldığı bilinmektedir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

Nefrotoksik etkisi diğer ilaçlara oranla zayıf olmakla birlikte ototoksik etkisi özellikle denge sistemi (baş dönmesi, denge kaybı) üzerinde görülür. Oluşan bu vestibüler toksisitenin geri dönüşü olmayabilir. (Deck ve diğerleri 2018).

1.1.5. Amikasin

Amikasin, gram-negatif dirençli yara ve akciğer enfeksiyonlarına karşı savaşmak için tercih edilen antibiyotikleri temsil eder, ancak yüksek toksisiteleri nedeniyle kullanımları büyük ölçüde sınırlıdır (Abed and Couvreur 2014).

Amikasin; kalıcı yara enfeksiyonları *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve *Corynebacterium*'un tedavisi için karakterizedir. Ek olarak, *S. aureus*, *P. aeruginosa* bakterilerin, tek etkili tedavisinin amikasin olacağı gram-negatif bakteriler için kullanılan antibiyotiklerin çoğuna karşı en yüksek direnci gösterdiği bilinmektedir. Bundan dolayı grubta en geniş spektrumlu antibiyotiktir. Aynı zamanda amikasin, dirençli akciğer bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisinde umut verici bulunmuştur (Bassi, Motos ve diğerleri 2019, Patel ve Patel 2022).

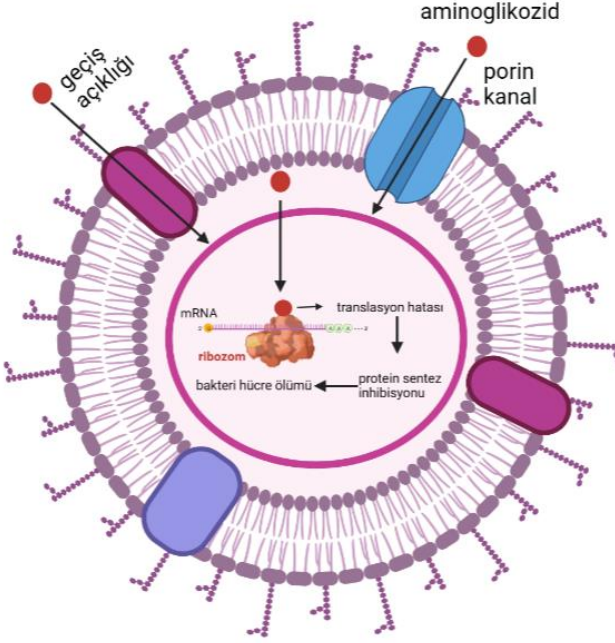
Amikasin ciddi bir nörotoksiktir ancak en kötü yan etkisi nefrotoksik oluşudur. Ototoksisite ise iyi bilinmeyen amikasin yan etkisidir. Ototoksisite doza bağımlıdır ve tedaviye uzun süre maruz kalma ile ilişkilidir, genellikle zamanla geri dönüşümsüz hale gelir (Inci, Toker ve diğerleri 2018). Amikasin ototoksisitesi, yaşa, genetik mutasyonlara veya diğer ototoksik ilaçların eşzamanlı kullanımına bağlı olarak %15 ila %47 arasında insidanslar bildirilmiştir (Xie, Talaska ve diğerleri 2011).

1.1.6. Kanamisin

Bağırsak florasının baskılanması için, genellikle bağırsak cerrahisi hazırlığı için ameliyat öncesi alınır. Hepatik komayı tedavi etmek ya da ilaç direnci gösteren tüberkülozu tedavi etmek için yerel ve oral olarak kullanılır. Daha güçlü ve daha az toksik aminoglikozidlerin çıkması kanamisinin paranteral kullanılmasını sınırlandırmıştır (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

1.2. Etki Mekanizmaları ve Spektrumları

Aminoglikozidler protein sentezinin inhibitörleridir ve 30S-50S alt birimlere bağlanarak geri dönüşsüz bir şekilde ribozomlarda protein sentezini bloke ederler. Buradaki bakterisit aktivite tam olarak bilinmemekle beraber bakteri hücre zarının yetersiz olmasının bir sonucu olarak fonksiyonları ve replikasyonu için gerekli olan protein sentezini yapamaz hale gelir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019). Daha spesifik olarak, aminoglikozidler ya ribozomun birleşimine veya işlenmesine ya da tRNA'ların ve translasyon faktörlerinin doğru bir şekilde kullanımına müdahale eder (Kavcic 2020). Şekil 1'de bu mekanizma görselleştirilmiştir.



Şekil 1: Aminoglikozid bakteri girişinin genel mekanizmaları.

Şekil, aminoglikozid, dış zardan bakteri içerisine porin kanal ve geçiş açıklığı aracılığıyla girer. Burada ribozoma bağlanarak yanlış translasyona neden olur ve bakteri hücresi ölümüyle sonuçlanır.

Aminoglikozidler ribozomlara geri-dönüştürülebilir olarak bağlandıkları için hızlı bakterisitlerdir. Aminoglikozidler esas olarak dar spektrumlu antibiyotikler olmasına rağmen bu gruba en duyarlı olan bakteri grubu gram-negatif aerobik basillerdir. *Enterobacteriaceae* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella* türleri, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* ve *Haemophilus influenzae* bu bakteri türlerinden birkaçıdır (Hodges 1984, Huy, Bernard ve diğerleri 1986).

Aminoglikozid antibiyotiklerinin kullanımı, birçok onaylanmış terapötik yaklaşımlara göre; çok günlük dozlamadan günde bir kez dozlamaya kaymıştır (Laurell 2019). Aminoglikozidler mide-bağırsak kanalından çok az absorbe edilmeleri sebebiyle gastrointestinal sisteme lokal etki gösterir ve neredeyse tamamı feçesle atılır. Bu sebeple sistemik uygulama yoluyla verilmesi önerilir. Sistemik infeksiyonların tedavisi için sadece paranteral kullanılırlar. Bu ilaçlar intramüsküler enjeksiyon ile çok hızlı emilerek kanda

30-90 dakika içerisinde en yüksek değere ulaşır (Deck ve diğerleri 2018, Laurell 2019, Katzung ve diğerleri 2019).

1.3. Yan Etkileri

Aminoglikozidler, dünya çapında yaygın olarak reçete edilen güçlü antibiyotikler olmasına rağmen ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Aminoglikozid uygulaması ile ilişkili en sık bildirilen advers reaksiyonlar, işitme kaybı veya vestibüler disfonksiyon, nöromüsküler blokaj ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren toksisitedir (Hodges 1984). Doğrudan iç kulak tüy hücresi dejenerasyonuna neden olarak önemli ototoksisite riskleri taşır. Ototoksik etki işitsel veya vestibüler yapıları ayrı ayrı ya da birlikte etkileyebilir. Ototoksik yan etkilerine rağmen, şu anda onaylanmış bir panzehir de bulunmamaktadır (Kim, Hemachandran ve diğerleri 2022). Uzun süre kullanımdan sonra ototoksik etki ortaya çıkabilir ve geri dönüşümlü olmayabilir. En iyi bilinen yan etki ise nefrotoksisitedir ancak nefrotoksisite ilacın kesilmesiyle geri döndürülebilir (Katzung ve diğerleri 2019).

Gentamisin ve streptomisin daha fazla vestibülotoksik olarak kabul edilirken, amikasin, neomisin ve kanamisin daha kokleotoksik olarak kabul edilir, ancak her ilaç her iki duyuşal sistemi de değişen derecelerde etkileyebilir (Jiang, Karasawa ve diğerleri 2017).

2. AMİNOGLİKOZİD GRUBUNUN İŞİTSEL ETKİLERİ

Aminoglikozidler klinik olarak gerekli antibiyotikler olmasına rağmen, böbrek ve iç kulağa toksisiteleri vardır ancak bu toksisitenin altında yatan mekanizmalar 70 yılı aşkındır çözülmeye devam etmektedir (Jiang, Karasawa ve diğerleri 2017). Aminoglikozid grubundan herhangi bir ilacın kullanılması vestibüler ve işitsel işlev bozukluğuna yol açarak kalıcı işitme kaybına neden olabilir. Bu ilaçların ototoksik etkisi doza ve alınma süresine de bağlıdır. Aminoglikozid kaynaklı vestibülotoksisite ve/veya kokleotoksisite, bu ilaçları birkaç gün boyunca intravenöz olarak alan hastaların %20 kadarında görülmüştür (Al-Malky, Dawson ve diğerleri 2015, Garinis ve diğerleri 2017, Brunton ve diğerleri 2017).

Kokleotoksisite; kulak çınlaması ve/veya sensörinöral işitme kaybı şeklinde ortaya çıkabilir ve sağırılığa yol açabilir. Vestibülotoksisite; baş dönmesi, mide bulantısı, nistagmus ve ataksi şeklinde ortaya çıkabilir. Aminoglikozitler ototoksik özelliklerinde farklılık gösterir. Neomisin en

ototoksik olarak kabul edilir, bunu gentamisin, kanamisin ve tobramisin izler. Streptomisin ve gentamisin esas olarak vestibülotoksikken, amikasin, neomisin ve kanamisin tercihen kokleotoksiktir. Tobramisin eşit derecede vestibulotoksik ve kokleotoksik özelliktedir (Xie, Talaska ve diğerleri 2011, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017)

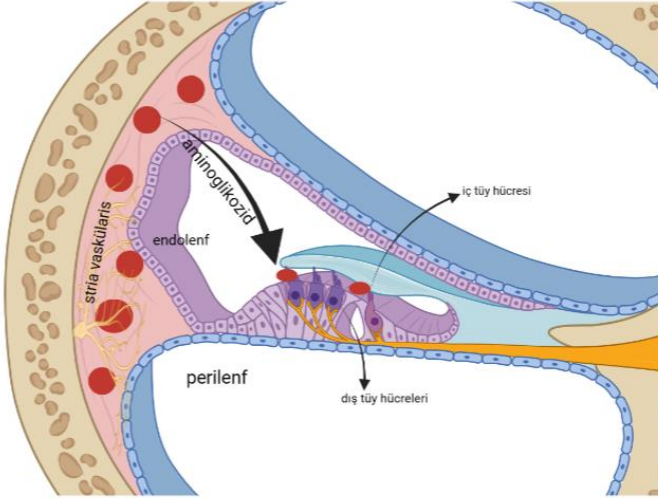
Aminoglikozidler kokleada hem dış tüylü hücrelerine hem de iç tüylü hücrelerine girdiği bilinmektedir ve dış tüy hücreleri aminoglikozid hasarına karşı daha hassastır. Tüy hücrelerinde aminoglikozid antibiyotiklerinin sürekli birikimi, bazaldan apikal eksene kadar harabiyete yol açabilir (Forge and Schacht 2000). Aminoglikozid kokleotoksitesi genellikle artan apikal-bazal hasar ile yüksek frekanslı işitme kaybı olarak kendini gösterir. Uzun süre aminoglikozid kullanımı sonucu, hasar düşük frekans aralığına ve apikal tüy hücre kaybına kadar genişleyebilir (Zettner and Gleser 2018).

Hayvan çalışmalarında aminoglikozidlerin kokleanın tüylü hücrelerine zarar verdiği bilinmektedir. İlk olarak, bazal dönüşün dış tüylü hücreleri etkilenir bu da yüksek frekanslarda işitme kaybı yapar. Devam eden maruz kalma ile hasar, üst dönüşlere ve iç tüylü hücrelere ilerleyerek konuşma frekanslarında işitme bozukluğuna ve hatta sağırlığa neden olur (Huy, Bernard ve diğerleri 1986, Xie, Talaska ve diğerleri 2011).

Kokleanın apeks kısmındaki tüy hücreleri erken dönemde gentamisine dirençlidir. Fakat kokleanın bazalındaki tüy hücreleri düşük gentamisin konsantrasyonlarında (10-20 µg/ml) bile tüy hücresi morfolojisinde değişikliğe neden olduğu ve 24 saat içinde tüy hücresi ölümü gerçekleşmiştir . Daha yüksek gentamisin konsantrasyonlarında (50-100 µg/ml) ise koklear duysal epitel boyunca hem iç hem de dış tüy hücrelerinin hızlı kaybına neden olduğu görülmüştür. 100 saat boyunca 14 µg/ml'lik bir konsantrasyonda gentamisine maruz kalmak, kokleadaki tüy hücrelerinin %90'ını 24 saat içinde kaybetmeye neden olur (Chen ve diğerleri 2009).

İnsanlarda, aminoglikozidler intravenöz olarak uygulanır ve stria vascularisin kılcal damarları ilacın kandan kokleaya geçişini kolaylaştırır (Oishi, Chen ve diğerleri 2013). Stria vascularis içindeki kan-endolenf bariyeri, memelilerdeki en güçlü doku-kan bariyerlerinden biri olsa da (Ogier, Lockhart ve diğerleri 2020) aminoglikozidler stria vaskülarise, marjinal hücrelere ve spiral gangliona zarar verir. Hayvan çalışmalarında iç kulağın perilenf ve endolenfide aminoglikozid birikimi gözlenmediği için aminoglikozidlerin aktif taşıma yoluyla iç kulağa girdiğini düşünülmüştür

(Huy, Bernard ve diğerleri 1986, Xie, Talaska ve diğerleri 2011). Taşıyıcılar; endositoz reseptörleri, megalin ve kubulin, geçici reseptör potansiyel kanalı (TRP) ve mekanoelektrik dönüştürücü (MET) kanallarıdır (Nagai ve Takano 2014). Bunlar, kokleanın fonksiyonunu sürdürmesi için gerekli protein sentezini azaltarak kokleotoksisiteye yol açar (Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Ancak yine de aminoglikozitlerin iç kulağa zarar verme mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bir diğer mekanizma ise, oksidatif stresin kokleanın tüylü hücrelerinde, marjinal hücrelerde ve stria vasküleriste apoptozu ve nekrozu indüklemesidir (Prezant, Agapian ve diğerleri 1993, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Bu mekanizmalardan biri olan stria vasküleristen aminoglikozitlerin geçişi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Aminoglikozitlerin kokleaya girişinin genel mekanizması.

Şekil, aminoglikozid, stria vasküleristen endolenf aracılığıyla skala timpaniye girer ve baziler membrandaki dış ve iç tüy hücrelerine bağlanır. Burada tüy hücre harabiyeti oluşturarak işitme kaybına neden olur.

Aminoglikozid kaynaklı işitme kaybı aynı zamanda genetik bir yatkınlığa sahiptir. Mitokondriyal DNA mutasyonları kalıtsal ve edinsel işitme bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Aminoglikozidler kokleada bakteriyel ribozomlara müdahale eder ve bakteriyel protein biyosentezini inhibe eder. Aminoglikozidler, mitokondriyal protein biyosentezinin inhibisyonu yoluyla, hücresel solunumu bozar. İç kulak hücrelerinde mitokondri prevalansının yüksek olması nedeniyle, bu hücrelerin aminoglikozid toksisitesine karşı

özellikle hassas olduğu kabul edilir (Schacht, Talaska ve diğerleri 2012, Nguyen ve Jeyakumar 2019). Sonuç olarak, A1555G mtDNA mutasyonu taşıyan hastalarda aminoglikozidin neden olduğu ototoksisite riskinin arttığı görülmüştür (Hong, Harris ve diğerleri 2015).

Kokleotoksisite genellikle ilk olarak kulak çınlamasıyla kendini gösterir ve tedavi sonlandıktan en geç iki haftaya kadar sürebilir. İlaça devam etme halinde işitsel bozukluk görülmeye başlanır (Brunton ve diğerleri 2017). İnsanlarda, ilaca bağlı işitme kaybı ilk olarak yüksek frekanslarda (4-8 kHz) ortaya çıkar. Frekansa özgü algı ile ilişkili dış tüy hücrelerinin ototoksisiteye daha duyarlı olduğunu söylenebilir. Bununla birlikte, insanlarda ototoksik işitme kaybı, kokleanın tabanındaki tüy hücrelerinin apekse doğru yerleşen tüy hücrelerinden daha büyük bir oranda öldüğü görülmüştür ve bunun sebebi koklear tonotopidir. Oklear tonotopi nedeniyle, bu hücre ölüm paterni insanlarda 2000 Hz'in üzerinde olan yüksek frekanslı işitme kaybına neden olur. (Ogier, Lockhart ve diğerleri 2020). İlk olarak yüksek frekansları hasara uğrattığından hastalar bunu fark edemeyebilirler bu yüzden odyolojik değerlendirmeler bu ilaçları kullanan kişilere belli sürelerle yapılmalıdır.

İlaç ototoksisitesi, tedavi sonrası hastaların yaşam kalitesini sınırlamakta, özellikle çocukların psikososyal gelişimi için ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Birçok ilacın ototoksisitesi tedavinin kesilmesinden sonra düzelse de, platin türevlerinin ve aminoglikozidlerin kullanımı kalıcı işitme kaybı ile ilişkilidir (Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Bu yüzden aminoglikozidlerin, tedavi öncesi ve sırasında işitme bozukluğunun derecesinin izlenmesi, ototoksisitenin gelişmesini önlemede önemlidir ve alternatif tedavi rejimlerinin zamanında düşünülmesini mümkün kılar. Bu bağlamda, bir klinik farmakolog ve odyologun otolojik fenomenlerini geliştirme riski olan hastaları takip etmesi gerekir (Ostroumova, Chikh ve diğerleri 2019).

Amerikan Odyoloji Akademisi ototoksisite izleme için klinik uygulama kılavuzunda, aminoglikozid maruziyetinden sonraki iki gün içinde hasta temel odyolojik değerlendirme, yüksek frekanslı odyometri ve distorsiyon otoakustik emisyon (DPOAE) testi ile haftalık veya iki haftada bir takip edilmelidir. Aminoglikozid tedavisinin kesilmesinden birkaç ay sonra ise bu testlerle takibin devam etmesi önerilmektedir. (Durrant, Campbell ve diğerleri 2009).

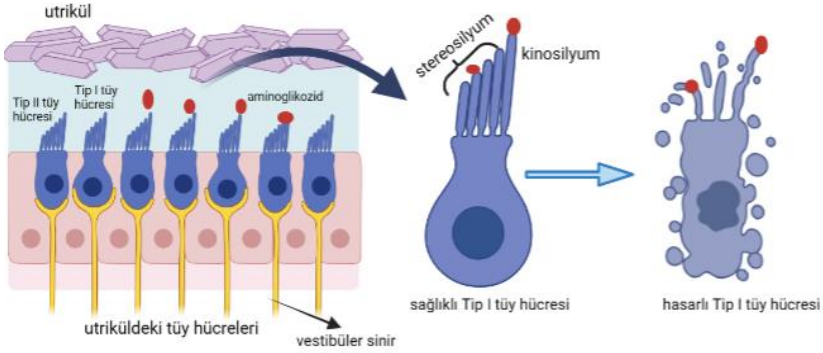
3. AMİNOGLİKOZİD GRUBUNUN VESTİBÜLER ETKİLERİ

Vestibüler ototoksisite; kimyasal bir maddenin labirent saçlı hücreleri, destek hücreleri, sekizinci kranial sinirin vestibüler dalı ve/veya bunun santral yolaklarına karşı kısmi zarar verici veya tam tahrip edici etkisinin olması durumu olarak tanımlanabilir. Bahsedilen olumsuz etki kalıcı veya geçici özellik taşıyabilir (Özkarakaş 2019).

Vestibulotoksisite, özellikle vestibüler sistemin hasarlanmasını ifade eder ve çeşitli farmasötik ajanlarla ilişkilendirilmiştir. İlaçların vestibüler sistemde hasara neden olduğu mekanizma çok yönlüdür ve tam olarak anlaşılammıştır, ancak vestibüler tüy hücrelerinin tahrip edilmesi ve vestibüler gangliyon nöronlarının dejenerasyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Vestibulotoksik etki riski, muhtemelen ilaç kullanım dozu ve süresindeki farklılıklar nedeniyle, çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir ancak aminoglikozidlerle tedavi edilen hastalarda %60'ında vestibüler bozukluk görüldüğü bildirilmiştir (Little, Kelly ve diğerleri 2021). Aminoglikozidlerin değişken dozunu alan hastaların prospektif bir çalışmasında, vestibüler disfonksiyonun işitsel disfonksiyondan daha sık olduğu bildirilmiştir (Handelsman, Nasr ve diğerleri 2017).

Fizyolojik testler ve temporal kemik patolojisi, klinik ototoksisitenin net bir resmini ortaya koymuş ve hayvan modellerinde elde edilen sonuçları karşılaştırmak için bir standart sağlamıştır. Denge organları üzerindeki etkileri fazlaca olan ve aminoglikozidlerin içerisinde en yüksek vestibulotoksik özelliğe sahip streptomisin incelenmiştir (Sedó-Cabezón, Boadas-Vaello ve diğerleri 2014).

Her kulakta beş vestibüler duyuşal epitel vardır; üç krista, bir utrikül ve bir sakkül. Bunların hepsinde tip I ve tip II olarak bilinen iki morfolojik tip tüy hücresi vardır. Aminoglikozid vestibüler ototoksisitesinin ana hedefi, yerçekimini, başın doğrusal ve dönme hareketlerini algılayan ve kafa ivmelenmelerinin iletiminden sorumlu mekanosensoryel hücreler olan tip I ve tip II tüy hücreleridir. İsimleri, mekanoelektriksel iletim için moleküler makineleri içeren stereosilyum olarak bilinen özel mikrovillusların apikal demetlerini ifade eder. Streptomisin ve diğer aminoglikozidler tarafından vestibüler hasar genel olarak, krista ampullaristeki her iki tip tüy hücresinin, özellikle de tip I'in kaybı sebebiyle oluşur (Xie, Talaska ve diğerleri 2011, Sedó-Cabezón, Boadas-Vaello ve diğerleri 2014). Şekil 3'de denge organlarından biri olan utriküldeki aminoglikozid toksisitesi şematize edilmiştir.



Şekil 3: Aminoglikozidlerin utrikuldeki Tip I ve Tip II hücre harabiyeti. Şekil, aminoglikozidlerin utrikulde Tip I ve Tip II tüy hücrelerindeki kinosilyum(en uzun olan) ve stereosilyumlara bağlanmasını göstermektedir. Buradaki tüy hücrelerinin yapısını bozarak vestibülotoksik etki oluşturur.

Labirentle ilgili hasar görülmeden önce 1-2 gün boyunca süren baş ağrısının ardından bulantı, kusma ve denge bozukluğu görülür. Akut evre bittikten sonra kronik labirentit evresi başlar. Hastanın ani bir hareket yaptığında zorluk çekmesi ve sıklıkla ataksi görülebilir. Kronik evre 2 ay sürer ve hastalarda kalıcı hasar bırakabilir (Brunton ve diğerleri 2017).

Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler de işitme kaybı, tinnitus ve vertigoya neden olabilir. Ototoksisite bilateral ve simetriktir, tedavi başlangıcından 2-7 gün sonra ortaya çıkar. Tedavi kesiminden 1-3 hafta sonrasında iyileşir. Mekanizması net olmamakla birlikte, bazı hayvan deneylerinde stria vascularis ve vestibüler hücrelerde iyon transportunun inhibisyonu olarak tanımlanmıştır (Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017).

Aminoglikozid kaynaklı vestibüler ototoksisite zamanla ortaya çıkar ve denge organı bozulduğu görülür. Bununla birlikte bulantı, kusma, baş dönmesi, ayağa kalktığında denge kaybı ve nistagmus oluşur. İlaça devam edilip bozukluk daha da ilerlerse ataksi ve meniere benzeri klinik tablo gelişir. Gözler dengeyi sağlayabilmenin bir parçası olduğundan, uzun süre aminoglikozid maruziyeti yaşayan hastalar gözleri ayaktayken kapattığında denge kaybı yaşar (Pozitif Romberg Testi). İlaçların birlikte kullanımı sinerjik etki yapabileceği gibi belirtileri de maskeleyebilir. Antiemetik ilaçlar, aminoglikozidlerin yaptığı denge organı bozukluğu belirtilerinin çıkmasını geciktirir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

Gebe olan bir kişinin streptomisin alması yenidoğanda kalıcı işitme kaybı oluşturabilir. Vestibüler toksisitenin geri dönüşümsüz hale getirmemek için önceden renal, vestibüler ve işitme bozukluğu olan hastalara aminoglikozid türevleri uygulanırken daha dikkatli olunmalıdır (Deck ve diğerleri 2018).

Aminoglikozidlerin; işitsel ve vestibüler etkileri olduğu bilinmesine rağmen kliniklerde bu hastaların takibi için rutin testler ya da gerekli ekipman bulunmamaktadır. Vestibüler ototoksosite yavaş yavaş bozulmaya başlar ve hasta tarafından fark edilme süresi gecikebilir. Bu yüzden aminoglikozid tedavisi alan hastalar da işitsel değerlendirmenin yanında vestibüler testler de (Romberg testi, Zorlaştırılmış Romberg testi, Fukuda testi...) uygulanıp hastanın vestibüler sistemi değerlendirilmelidir.

4. AMİNOGLİKOZİD OTOTOKSİSİTESİNDEN KORUNMA YOLLARI

Ototoksik ilaçlar işitsel ve vestibüler sistemlerin duyuşsal kıl hücrelerini yok eder. Buna bağılı olarak, bireylerde geri dönüşümsüz işitme kaybı, ataksi, bulantı ve vertigo görülebilir. Ototoksik etkileri azaltmanın tek yolu mümkün olmasa da bu ilaçları kullanmaktan kaçınmaktır (Xie, Talaska ve diğerleri 2011)

Aminoglikozidlere bağılı işitme kaybını hafifletmeye yönelik bir strateji devrim niteliğinde olacaktır, bu hedefe yönelik ototoksosite çalışmaları için fareler kullanılmıştır (Oishi, Chen ve diğerleri 2013). Ancak eliminasyon bozukluklarını belirlemek ve buna göre aminoglikozid dozlarını ayarlamak için aminoglikozid plazma düzeylerinin terapötik ilaç izlemesi önerilir. Yani kandaki serum düzeylerinin ayarlanması gerekir. Serum düzeylerini ayarlarken hastanın renal fonksiyonu kadar yaşı, cinsiyeti, kreatinin klirensi ve vücut ağırlığı gibi faktörler de önemlidir (Rybak ve diğerleri 1996, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Koklear toksisitenin önlenmesi açısından yüksek frekanstaki işitme kayıplarının araştırılması için yüksek frekans odyometri testi yapılmalıdır. Ancak yüksek frekans odyometri rutinde kullanılmadığından mevcut kaybın yüzdesinin fark edilenden daha fazla olması muhtemeldir (Sarsmaz, Gürgen ve diğerleri 2022).

Aminoglikozidlerin çocuklarda ve yaşlılarda kullanımı farklılık göstermektedir. Çocuklarda gentamisin ve diğer aminoglikozid türevleri kullanılırken ilacın düşük terapötik indeksinden dolayı dikkat edilmelidir.

Yenidoğanlarda ve 6 aylığa kadar olan bebeklerde ilacın yarılanma ömürleri artmıştır. Yaşlılarda ise böbrek fonksiyonlarının azalması, diğer hastalıkların eşlik etmesi nedeniyle aminoglikozidlerin yarılanma ömürleri uzamıştır. Yaşlılarda 1 haftadan uzun süren tedavi toksisiteyi artırır (Brock, Knight ve diğerleri 2012, Deck ve diğerleri 2018). Aminoglikozidlerin toksik etkileri ve şiddeti hastanın yaşı, ilacın kan seviyeleri ve uygulamanın süresi ile orantılıdır. Vestibüler bozukluk birkaç haftalık olağan dışı yüksek kan seviyeleri ya da aylarca süren düşük kan seviyelerinin ardından çıkabilir. Ameliyat sonrası yüklenen kanamisin (3-5g)'in periton boşluğundan ani olarak emilmesi kürar-benzeri nöromusküler blokaj ve solunum durmasına neden olduğu görülmüştür (Deck ve diğerleri, 2018).

Alınabilecek önlemler arasında tedavi alternatifleri (daha az ototoksik bir ilaç kullanma), doz modifikasyonları (kandaki serum düzeylerini ayarlama) ve otoprotektif ajanların kullanımı sayılabilir. Böylelikle ototoksisite azaltılabilir ya da progresyonu önlenir. Otoprotektif ajanların kullanılarak ototoksisitenin önlenmesi konusunda yapılan birçok araştırma bize aminoglikozid antioksidanları olarak; N-asetil-sistein (NAC), D-metiyonin berberin klorür ve edavaron bunlardan bir kaçıdır. Ancak burada önemli olan kullanılacak antioksidanın ilaç-ilaç etkileşimine girmemeli ve yan etkisi bulunmamalıdır (Brock, Knight ve diğerleri 2012, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017, Laurell 2019, Kim, Baek ve diğerleri 2023).

SONUÇ

Aminoglikozid antibiyotikler, bilinen yan etkilerine ve diğer geniş spektrumlu antibiyotik sınıflarının ortaya çıkmasına rağmen, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için çok önemli protein sentez inhibitörleridir. Aminoglikozid kaynaklı ototoksisite hakkındaki anlayışımızı arttırarak iç kulaktaki (koklear ve vestibüler organlardaki) geri dönüşümsüz olan tüy hücre harabiyetini engellemek gerekir. Yaşanan bu tüy hücre harabiyeti sonucunda oluşan işitme kaybı özellikle çocuklarda dil, sosyal ve akademik becerilerini ciddi derecede etkilemektedir. Vestibüler bozukluk sebebiyle yaşanan denge kaybı ise yaşam kalitesini düşürmekte ve psikososyal sorunlara yol açmaktadır. Aminoglikozid kaynaklı ototoksisitenin azaltılması ya da önlenmesi; dozlama protokollerinin değiştirilmesi, ototoksik etkisi daha az olan ilaç kullanımı, otoprotektif ajanların kullanılması veya bu ilaçları kullanan hastalara öncelikli odyolojik testlerin yapılarak takip edilmesi ile sağlanabilir.

KAYNAKÇA

- Abed, N., & Couvreur, P. (2014). Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(6), 485-496. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.02.009.
- Al-Malky, G., Dawson, S. J., Sirimanna, T., Bagkeris, E., & Suri, R. (2015). High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 14(2): 248-254. doi:10.1016/j.jcf.2014.07.009.
- Bassi, G. L., et al. (2019). Nebulized amikacin and fosfomycin for severe *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: An experimental study. *Critical Care Medicine* 47(6): e470-e477. doi:10.1097/CCM.0000000000003724.
- Bethesda, M. D. (2012). Aminoglycosides. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573011/>.
- Brock, P. R., et al. (2012). Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of Clinical Oncology* 30(19): 2408. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1110.
- Brunton, L. L., Dandan, R. H., & Knollmann, B. C. (2017). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics: Aminoglycosides* (pp. 913). McGraw-Hill Publishing.
- Chen, F. Q., Schacht, J., & Sha, S. H. (2009). Aminoglycoside induced histone deacetylation and hair cell death in the Mouse cochlea. *Journal Neurochem* 108(5):1226-36. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.05871.x.
- Deck, D. H., Winston P., & Winston, L. G. (2018). Aminoglycosides and Spectinomycin. In B. G. Katzung (Ed). *Basic and clinical pharmacology* (pp. 821-829). McGraw-Hill Companies Inc.
- Durrant, J., et al. (2009). American Academy of Audiology position statement and clinical practice guidelines: ototoxicity monitoring (pp. 1-25). American Academy of Audiology.

- Forge, A., & Schacht, J. (2000). Aminoglycoside antibiotics. *Audiology and Neurotology* 5(1): 3-22. doi:10.1159/000013861.
- Garinis, A. C., et al. (2017). The cumulative effects of intravenous antibiotic treatments on hearing in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 16(3): 401-409. doi: 10.1016/j.jcf.2017.01.006.
- Goodlet, K. J., Benhalima, F. Z., & Nailor, M. D. (2019). A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: is it time to resurrect an old strategy? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 63(1): e02165-18. doi:10.1128/aac.02165-02118.
- Handelsman, J. A., Nasr, S. Z., Pitts, C., & King, W. M. (2017). Prevalence of hearing and vestibular loss in cystic fibrosis patients exposed to aminoglycosides. *Pediatric Pulmonology* 52(9): 1157-1162. doi:10.1002/ppul.23763.
- Hodges, G.R. (1984). Aminoglycoside Toxicity. In W. Barnes & G. Hodges (Eds). *The Aminoglycoside Antibiotics: A Guide To Therapy* (pp. 5-27). CRC Press.
- Hong, S., Harris, K. A., Fanning, K.D., Sarachan, K. L., Frohlich, K. M., & Agris, P. F. (2015). Evidence that antibiotics bind to human mitochondrial ribosomal RNA has implications for aminoglycoside toxicity. *Journal of Biological Chemistry* 290(31): 19273-19286. doi:10.1074/jbc.M115.655092.
- Huy, P. T. B., Bernard, P., & Schacht, J. (1986). Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *The Journal of clinical investigation* 77(5): 1492-1500. doi:10.1172/JCI112463.
- Inci, A., Toker, M. K., Biçer, I. G., Derbent, A., & Salihoğlu, Z. (2018). Determination of colistin-related nephrotoxicity and risk factors in intensive care unit. *Northern clinics of Istanbul* 5(2): 120-124. doi:10.14744/nci.2017.42243.
- Jiang, M., Jiang, M., Karasawa, T., & Steyger, P. S. (2017). Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. *Frontiers in cellular neuroscience* 11: 308. doi:10.3389/fncel.2017.00308.
- Judy, E., Judy, E., Pagariya, D., & Kishore, N. (2018). Drug partitioning in micellar media and its implications in rational drug design: insights with streptomycin 34(11): 3467-3484. doi:10.1021/acs.langmuir.7b04346.

- Katzung, B. G., Kruidering-Hall M., & Trevor, A. J. (2019). *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review*. McGraw-Hill Education, (pp. 312-321).
- Kavcic, B. (2020). Analysis scripts and research data for the paper "Mechanisms of drug interactions between translation-inhibiting antibiotics." Institute of Science and Technology Austria doi:10.15479/AT:ISTA:8097
- Kent, A., Turner, M. A., Sharland, M., & Heath, P. T. (2014). Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Review of Anti-infective Therapy* 12(3): 319-331. doi:10.1586/14787210.2014.878648.
- Kim, J., Hemachandran, S., Cheng, A. G., & Ricci, A. J. (2022). Identifying targets to prevent aminoglycoside ototoxicity. *Molecular and Cellular Neuroscience* 120: 103722. doi:10.1016/j.mcn.2022.103722.
- Kim, Y. R., Baek, J. I., Lee, K. Y., & Kim, U. K. (2023). Berberine chloride protects cochlear hair cells from aminoglycoside induced ototoxicity by reducing the accumulation of mitochondrial reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine* 204: 177-183. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.04.017.
- Kumar, A. S., Kelleher, D. C., & Sigle, G. W. (2013). Bowel Preparation Before Elective Surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 26(3): 146-152. doi:10.1055/s-0033-1351129.
- Lanvers-Kaminsky, C., Zehnhoff-Dinnesen, A. A., Parfitt, R., & Ciarimboli, G. (2017). Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 101(4): 491-500. doi:10.1002/cpt.603.
- Laurell, G. (2019). Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *Hno* 67(6): 434. doi:10.1007/s00106-019-0663-1.
- Little, C., Kelly, J., & Cosetti, M. K. (2021). Progressive and Degenerative Peripheral Vestibular Disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America* 54(5): 959-971. doi:10.1016/j.otc.2021.05.015.
- Mansouri, M., Khayam, N., Jamshidifar, E., Pourseif, T., Kianian, S., Mirzaie, A., Akbarzadeh, I., & Ren, Q. (2021). Streptomycin sulfate-loaded niosomes enables increased antimicrobial and anti-biofilm activities. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9: 745099. doi:10.3389/fbioe.2021.745099.
- Nagai, J., & Takano, M. (2014). Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-

- independent pathways. *Biochemical pharmacology* 90(4): 331-337. doi: 10.1016/j.bcp.2014.05.018.
- Nguyen, T. & A. Jeyakumar (2019). Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 120: 15-19. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.02.002.
- Ogier, J. M., Lockhart, P. J., & Burt, R. A. (2020). Intravenously delivered aminoglycoside antibiotics, tobramycin and amikacin, are not ototoxic in mice. *Hearing research* 386: 107870. doi:10.1016/j.heares.2019.107870.
- Oishi, N., Chen, F. Q., Zheng, H. W., & Sha, S. H. (2013). Intra tympanic delivery of short interfering RNA into the adult Mouse cochlea. *Hearing research* 296: 36-41. doi:10.1016/j.heares.2012.10.011.
- Ostroumova, O. D., Chikh, E. V., Rebrova, E. V., Ryazanova, A. Y., & Pereverzev, A. P. (2019). Drug-induced hearing loss as a manifestation of drug-induced ototoxicity. *Vestn Otorinolaringol* 84(4): 72-80. doi:10.17116/otorino20198404172.
- Özkarakaş, H. (2019). Vestibüler Ototoksosite. In F. N. Ardiç (Ed.), *Vertigo* (pp. 333-360). US Akademi, İzmir.
- Patel, K. K., & Patel, S. (2022). Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility patterns: Remarks about wound infection. *Journal of Advances in Microbiology Research* 3(2): 52-55.
- Patidar, K. R., & Bajaj J. S. (2013). Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 28(2): 307-312. doi:10.1007/s11011-013-9383-5.
- Prezant, T. R., Agopian, J. V., Bohlman, M. C., Bu, X., Oztas, S., Qiu, W. Q., Arnos, K. S., Cortopassi, G. A., Jaber, L., Rotter, J. I., et al. (1993). Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nature genetics* 4(3): 289-294. doi: 10.1038/ng0793-289.
- Rybak, L.P., & Touliatos, J. (1996). Ototoxicity. In Snow, B.J. (Eds.), *Ballenger's Manual of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. (pp. 121-127). Springer International Publishing.
- Sarsmaz, H. Y., Gürgen, S. G., & Somdaş, M. A. (2022). Gentamisin ile Oluşturulan Kohlear Hasar üzerine N-Asetilsisteinin Nörofilament ve Sinir Büyüme Faktörü Salınımına Etkisi. *Gazi Medical Journal* 33(3): 232-237. doi:10.12996/gmj.2022.54

- Schacht, J., Talaska, A. E., & Rybak L. P. (2012). Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* 295(11): 1837-1850. doi:10.1002/ar.22578.
- Sedó-Cabezón, L., Boadas-Vaello, P., Soler-Martín, C., & Llorens, J. (2014). Vestibular damage in chronic ototoxicity: A mini review. *Neurotoxicology* 43: 21-27. doi:10.1016/j.neuro.2013.11.009.
- Vázquez-Espinosa, E., Girón, R. M., Gómez-Punter, R. M., GarcíaCastillo, E., Valenzuela, C., Cisneros, C., Zamora, E., García Pérez, F. J., & Ancochea, J. (2015). Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 11: 407-415. doi:10.2147/TCRM.S75208.
- Veirup, N. & Kyriakopoulos, C. (2023). Neomycin. StatPearls Publishing LLC. National Library of Medicine.
- Xie, J., Talaska, A. E., & Schacht, J. (2011). New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hearing research* 281(12): 28-37. doi:10.1016/j.heares.2011.05.008.
- Zettner, E. M. & Gleser, M. A. (2018). Progressive hearing loss among patients with cystic fibrosis and parenteral aminoglycoside treatment. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 159(5): 887-894. doi:10.1177/0194599818782444.