

## Antimikrobiklerin Böbreğe İstenmeyen Etkileri

Şükran Atamer-Şimşek

Nefrotoksik etkileri ya da etki potansiyelleri nedeniyle akut renal yetmezliğe ve renal komplikasyonlara neden olan ilaçlar arasında antimikrobik ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle aminoglikozidlerin ilaçlara bağlı nefrotoksistede ikinci sırada yer aldığı bilinmektedir (Tablo 1). Bu nedenle ölüm oranının da yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu istenmeyen etkinin ortaya çıkmasında gerek ilaca bağlı, gerekse hastaya bağlı çeşitli faktörlerin öncülük ettiği ve çeşitli düzenlemelerle nefrotoksitenin önenebileceği bilinmektedir. Nefrotoksik etki potansiyeli olan ilaçların uzun süre yüksek dozda, uygun olmayan hastalarda kullanımlarının bu etkilerini pekiştireceği açıktır. Tablo 2'de yer alan bu pekiştirici faktörlerin her birinin bireysel olarak değerlendirilmesi risk faktörlerini azaltacaktır. Örneğin böbrek yetmezliğinde ilacın plazma proteinlerine bağlanma kapasitesindeki azalma serbest fraksiyonunda artışa neden olacağından, ilacın yüksek konsantrasyonda bu organı etkilemesine neden olacak ve toksik etki potansiyeli artacaktır (Tablo 3). Antimikrobiklerden özellikle asidik yapıda olan sülfonamidler, benzilpenisilin, sefalosporinler, dikloksasilin ve doksisisiklinin böylesi durumlarda proteinlere bağlanmalarında azalma olduğu gösterilmiştir. Buna karşın zayıf nefrotoksik etki potansiyeli olan bazik özellikteki rifampisin bağlanmasında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Travmatik durumlarda da benzer durumun ortaya çıktığı gösterilmiştir (1-5).

Böbrek yetmezliğinde bazı ilaçların yıkımının azaldığı ve etkilerinin abartılı biçimde ortaya çıktığı da bulgular arasındadır (1,6,7). Bu gibi durumlarda ilaçların yarılma ömründe uzama da sık rastlanan bir durumdur. Tablo 4'te yarılma ömrü uzayan ilaçlar ve uzama süreleri belirtilmiştir. Doz ve uygulanım süreci, diğer nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanımı, dehidratasyon ya da ilaç metabolizmasını etkileyen hastalıkların varlığı da risk faktörleri arasındadır. Bazı ilaç gruplarının cinsiyete göre de etki profillerinin değişebileceği gösterilmiştir (7). Yaşa bağlı ilaç metabolizmasındaki olası değişiklikler yanında azalan kas kitlesinin böbrek fonksiyon testlerinde yanılgıya neden olabileceği ve bu nedenle salt kreatininin klirensi ölçümleri ile böbrek fonksiyonunun değerlendirilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (1,7,8).

Antimikrobiklerin neden olduğu nefrotoksisteye, bazı ilaç grupları için aşırı duyarlılığa bağlanabilirken (penisilinlerden metisilin, sülfonamidlerden kotrimoksazol, rifampisin gibi), bazılarının nefrotoksik bir ajan olmasından da kaynaklanabilir (amfoterisin B, polimiksin B gibi). Bazılarının ise nefrotoksik etki potansiyelleri nedeniyle böbreğe zarar verdikleri bilinmektedir (tetrasiklinler, sefalosporinler gibi).

Nedeni ne olursa olsun antimikrobiklerin bu istenmeyen etkilerinin temelinde yatan çeşitli mekanizmalar mevcuttur (Şekil 1, Tablo 5). Kısaca irdelenecek olursa:

- ✓ nefrotoksik etkili ajanların, proksimal tubuluslarda taşıyıcı mekanizmalar aracılığıyla tutulduğu ve hücrenin sitoplazmasında birikerek hücresel fonksiyonları bozduğu;
- ✓ bazı antimikrobiklerin tübül hücrelerde aktif transport için enerji gereksinimini etkiledikleri ve nefronal oksijenasyonu azaltarak epitel hücrelerde zedelenmeye yol açtığı;
- ✓ ilacın böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak nefrotoksik metabolitlerine dönüştüğü ve bu şekilde hasara yol açtığı;
- ✓ dehidratasyonun söz konusu olduğu durumlarda, ilaç birikimine bağlı olarak epitel hücrelerle temasının arttığı ve ilacın hücresel içeriğinin de artarak nefrotoksisteye neden olduğu;
- ✓ idrar asiditesinin 4.5'a düştüğü durumlarda bazı ilaç çözeltilerinin çökmesi sonucu tıkanmaya ya da ürik asid nefropatisine neden oldukları;
- ✓ kronik renal yetmezlikli olgularda, bu duruma adaptasyon gereği azalan nefronların aktivitelerinin ve duyarlılıklarının arttığı ve duyarlılıktaki bu artışın nefrotoksisteden so-

**Tablo 1. Droğa Bağlı Nefrotoksisteye İnsidansı ve Neden Olan Başlıca Droğlar**

	Nefrotoksisite %	Ölüm Oranı %	Neden Olan Droğlar
Hastanelerde değişik ünitelerde	50	8	Radyoopak maddeler Aminoglikozidler Cis-platin
Hastanelerde yoğun bakım ünitelerinde	20.7	?	Aminoglikozidler Radyoopak maddeler
Hastanelerde nefroloji ünitelerinde	18.4	?	Nonsteroid antiinflamatuar analjezikler (% 36.9) Diğer
Hastane dışında	36 20 10	? ? ?	Analjezik (Belçika) Analjezik (Avustralya) Analjezik (North Carolina)

**Tablo 2. Antibiyotik Nefrotoksisteyi Pekiştiren Faktörler**

- ✓ Doz
- ✓ Uygulanım süreci
- ✓ Daha önce diğer nefrotoksik etkili droğların kullanılmış olması
- ✓ Renal yetmezlik durumu
- ✓ Plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi
- ✓ Esas olarak renal yolla atılan bir antibiyotik olması
- ✓ Dehidratasyon, diyabet gibi durumların varlığı,
- ✓ Cinsiyet

Marmara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Farmakoloji Bilim Dalı, İstanbul

5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (30 Ekim-1 Kasım 1991, Adana) bildirilmiştir.

**Tablo 3. Renal Yetmezlikte Bazı Antibiyotiklerin Dozlanımı**

Drog	Proteine Bağlanma (%)	İdrarla Atılım (%)	Normal Serum		Üremi Önerilen Doz	Doz Aralığı
			1/2 saat	1/2 saat		
Penisilin	50	58-85	0.5	7.2-10.5	*	8-10 saat
Metisilin	37	71	0.5	4	*	*
Oksasilin	94	40	0.5	2	*	*
Kloksasilin	80	30	-	-	*	*
Ampisilin	20	60	-	-	0.5 gr I.M.	8-12 saat
Karbenisilin	47	80	-	-	2.0 gr I.V.	6-8 saat
Sefalotin	56	60-90	0.5-0.85	2.9-1.8	*	24 saat
Sefaloridin	çok az	70	1.5	20-23	*	24 saat
Tetrasiklin	24	60	8.5	57-108	*	3-4 gün
Klortetrasiklin	47	18	5.6	6.8-11.0	uygun değil	-
Kanamisin	çok az	52-90	3	72-96	modifikasyon	-
Streptomisin	34	30-80	2.4-2.7	52-100	*	3-4 gün

\* Modifikasyon gerekmemektedir.

**Tablo 4. Böbrek Yetmezliği Olmayan Olgularda ve Transplant Olgularında Bazı Antibiyotiklerin Yarılanma Ömrü (Saat)**

Antibiyotik	Normal	Anefrik
Ampisilin	1.2	6.3
Sefalotin	0.5	11.6
Gentamisin	2.3	34.7
Kanamisin	2.8	69.3
Metisilin	0.5	4.1
Rifampisin	2.8	2.8*
Sülfametoksazol	9.9	9.9*
Tobramisin	2	69.3
Trimetoprim	11.6	34.7
Vankomisin	5.8	231.0
Karbenisilin	1.2	11.6

\*Değişmez

rumlu olduğu düşünülmektedir.

Antimikrobiklerin bu istenmeyen etkilerinin irdelenmesinde çeşitli sınıflamalar yapmak olasıdır. İlacın böbrekte neden olduğu yapısal ve fonksiyonel değişimlere göre yapılan sınıflama günümüzde geçerliliğini korumaktadır (Tablo 6). Bu tabloda yer alan çeşitli antimikrobiklerin böbrek üzerine istenmeyen etkileri kendi özgün grupları içerisinde incelenmiştir.

### Aminoglikozid Nefrotoksitesisi

Hastanelerin çeşitli ünitelerinde ilaçlara bağlı renal toksisiteden sorumlu ilaç grubu olduğu düşünülen bu grupta nefrotoksitesisi en yüksek olan ilaç neomisinidir. Yine bu grubun üyelerinden streptomisin, kanamisin ve daha seyrek olarak tobramisin ve amikasin nefrotoksitesisine ilişkin çok sayıda veri mevcuttur (3,4,6). Bu etkilerinin temelinde doz ve uygulama süreci, renal fonksiyonlardaki değişimler (artma ya da azalma), diğer hastalıkların varlığı (şok, karaciğer hastalıkları), başka ilaçlarla kombinasyon, hipomagnezemi önemli birer etkendirler (1,6,9,10-13).

Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların % 5-20'sinde glomerüler filtrasyonun azaldığı belirlenmiştir. Subklinik olarak ilk belirti, proksimal tübüler proteüri ve enzimüridir. Klinik nefrotoksiteside daha sonra serum kreatinin ve azotunda yükselme ile ortaya çıkar. Kreatinin klirensinde düşme, tübüler elektrolit ve su içeriğinde bozulma ile karakterizedir. Nadiren oligüri görülür. Tübüler nekroz gelişmiştir. Bu grup ilaçların tübüler toksisiteyi doğrudan moleküldeki katyonik yük sayısı ile ilişkili bulunmuştur (8,13). Süzülen aminoglikozidin luminal membrana bağlanması bu katyonik yükü kolaylaştırılır ve hücre içine taşınarak lizozimlerde konsantrasyon olur ve bunun sonucunda fosfolipid birikimi ve hücre fonksiyonlarında bozulma görülür. Bu etkinin temelinde lizozomal enzimlerin sitozole salıverilmeleri ve enzimatik aktivite azalmasına bağlı olarak gelişen hücre metabolizmadaki değişimlerin neden olduğu düşünülmektedir. Bu tablo, bazı olgularda ilacın kesilmesini takiben reversibl nitelikte iken bazı olgularda diyaliz gerektirmekte, kimi olgularda ise ölümle sonuçlanmaktadır (1,6,14).

Aminoglikozidlere bağlı bu etkileri önlemek amacıyla çeşitli protokoller hazırlanmıştır.

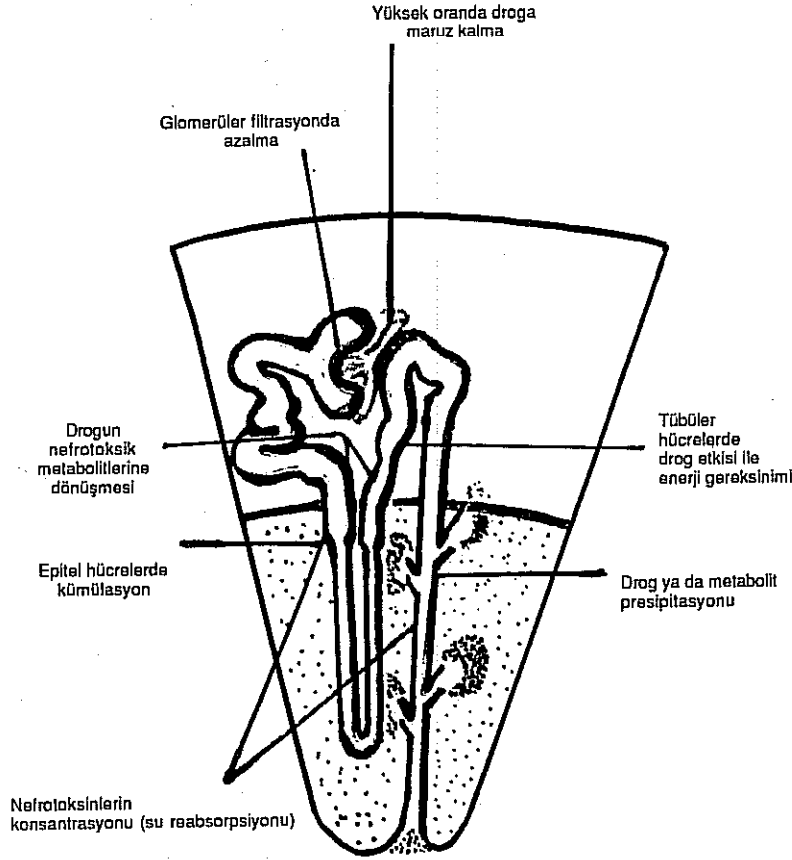
Bu amaçla uygulanan total dozu sınırlamak klasik yöntemlerden biridir. Bu uygulamada da amaç bir yandan aminoglikozidin kan düzeylerini terapötik sınırdan tutmak diğer yandan bunun temini için doz düzenlemeleri yapmak ya da dozlar arasını açmaktır (Tablo 6). Buna ek olarak renal fonksiyondaki değişimleri sıklıkla izlemek de konunun bir diğer önemli boyutudur. Yapılan uygulamalarda tek başına aminoglikozid düzeylerinin terapötik sınırdan tutulmasının yeterli olmadığı ve nefrotoksitesiyi önlemediği gösterilmiştir (4,5,15,16).

Son yıllarda aminoglikozid tedavisi sırasında deneysel olarak kalsiyum ilavesinin nefrotoksitesiyi azaltabileceği gösterilmiştir. Bu etkinin, doğrudan kalsiyumun epitel hücrelerinde aminoglikozid bağlanmasını inhibe ederek hücre içine alınmasını önlemesine dayandığı düşünülmektedir (9).

Günümüzde İsveç'te kurulan bir etik komitenin gündem tek ve yüksek doz aminoglikozid kullanımında nefrotoksitesinin azaltılabileceği fikrini benimsedikleri ve bu amaçla uygulamaya başladıkları görülmektedir (2). Ancak buna karşı verilere ilişkin bulgulara da duyarsız kalmadıklarını da belirtmektedirler.

### Sefalosporinler

Aminoglikozidler kadar olmamakla birlikte, bu grup ilaçların da böbrek üzerine istenmeyen etki potansiyelleri oldukça yüksektir. Özellikle bu gruptan sefalotinin psödorenal yetmezliğe, sefaloridin ise tübüler nekroza neden oldukları bilinmektedir. Sefoksitin yüksek dozlarda kullanımında kreatinin ölçüm metodlarıyla etkileştiği ve bunun sonucunda renal yetmezlik tablosu sergilediği gösterilmiştir (6,10,12,13). Sefaloridin 8-12 gram dozlarında kullanımının, luminal membrandan absorpsiyonunu takiben hücre içinde biriki-



Şekil 1. Nefrotoksik drogların olası etki mekanizmaları.

Tablo 5. Antibiyotiklerin Neden Olduğu Yapısal ve Fonksiyonel Nefrotoksisite

Antibiyotik	Neden	Nefrotoksisite
Penisilin (Metisilin) Sülfonamidler Aminoglikozidler Sefalosporinler Rifampisin Kotrimoksazol Eritromisin Vankomisin	Aşırı duyarlılık	İntertisyel nefrit
Aminoglikozidler (Kanamisin, Streptomisin, Amikasin, Gentamisin) Sefalosporinler (Sefaloridin, Sefalotin) Polimiksin B Amfoterisin B	Nefrotoksik ajan	Tübüler nekroz
Tetrasiklinler	Nefrotoksik etki potansiyeli	Tübüler asidoz
Trimetoprim Tetrasiklinler	Böbrek fonksiyon testleri ile etkileşim	Psödorenal yetmezlik
Sülfonamidler	Çökme	Kristalüri
Tetrasiklinler	Degradasyon ürünleri	Fanconi sendromu benzeri tablo

mine yol açtığı ve epitel hücre nekrozuna neden olduğu anlaşılmıştır (6,17,18). Özellikle renal yetmezlikli hastalarda bu etkinin potansiyalize olduğu ya da frusemid gibi diüretiklerle kullanımının da bu riski artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle sefaloridin günümüzde yerini yeni türevlere bırakmıştır (7,19). Yine de bu ilacın kullanımının gerektiği durumlarda, renal yetmezliği olmayan ya da nefrotoksisiteyi pekiştirici faktörlerin söz konusu olmadığı durumlarda daha düşük dozlarda kullanılabilirliği bildirilmiştir.

### Tetrasiklinler

Bu gruptan doksisisiklin ve kısmen minosiklin dışında diğer tetrasiklinlerin nefrotoksik etki potansiyelleri olduğu bilinmektedir. Özellikle 6 gün ya da daha uzun süre kullanımları veya böbrek yetmezlikli olgularda kullanımlarının bu potansiyeli belirginleştirmede rolü olduğu bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları normal kişilerde ise demetilortetrasiklinin tübüler nekroza neden olabileceği bildirilmiştir (10,13,19). Yine bazı olgularda bu ilacın kullanımından sonra diabetes insipidus geliştiği bildirilmiştir (6). Tetrasiklinlere ait bu etkiler reversibl nitelikte olup, ilaç kesimini takiben düzelmektedir. Bu istenmeyen etkiler tetrasiklinlerin protein metabolizmasına etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda tetrasiklinlerin amino asit ütilizasyonunu azalttığı ve kan üre azotunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bazı olgularda ise bu tabloya idrar konsantrasyon kapasitesinde azalma ve/veya kreatinin klirensinde azalma eşlik etmektedir.

Günü geçmiş veya uygun koşullarda saklanmamaları nedeniyle bozulmuş tetrasiklinlerin kullanımına bağlı olarak Fanconi sendromuna benzer bir tablo da görülebilmektedir. Bu tür preparatların neden olduğu bu tablonun ölümle sonuçlandığı vakalara da rastlanmaktadır (7,11,13).

### Sülfonamidler

Bu grup üyelerinden özellikle kotrimoksazolün böbrek üzerine istenmeyen etkilerine diğerlerinden daha sıklıkla rastlanmaktadır. Özellikle böbrek yetmezlikli olgularda ya da diğer bir hastalık nedeniyle

**Tablo 6. Serum Kreatinin Konsantrasyonu ile Kanamisin Yarılanma Ömrü Arasındaki İlişki ve Dozlanım**

Serum kreatinin mg/100 ml	Kanamisin yarılanma ömrü	1. Doz mg/kg	İnterval saat	2. Doz mg/kg	İnterval saat	3. Doz mg/kg	İnterval saat
0.75	3.1	6/8	6/8	4/6	6/8	&&*	&&*
1.0	4	6	8	4/6	8/12	&&	&&
1.5	5.9	6	12	5	12	&&(6	&&/16
2.0	7.6	6	12	4	12	&&/5	&&/16
2.5	9.4	6	12	3	12	&&/4	&&/16
3.0	11	6	12	3	12	&&/4	&&/16
4.0	14	6	12	3	16	&&	&&
6.0	20.5	6	24	3	24	&&	&&
9.0	30	6	36	3	36	&&	&&
12.0	39	6	36	2	36	&&	&&
15.0	48	6	36	2	48	&&	&&

\*&& Bir önceki doz ve doz aralığını göstermektedir.

böbrek kan akımının azaldığı durumlarda, idrar akış hızı ve asiditesindeki değişimlerin trimetoprim/sülfametoksazol oranını etkilediği ve 1/5 olan bu oranın değişebileceği gösterilmiştir (4,6,7,13). İdrar akış hızının arttığı ve asiditenin 7'nin altına düştüğü durumlarda; sülfametoksazol atılımının arttığı, trimetoprim atılımının değişmediği ve bu oranın 1/2 - 1/50 arasında değişebileceği gösterilmiştir (8). Kronik böbrek yetmezliğinde bu oranın önemli derecede etkilenmediği görülmüştür. Ancak kreatinin klirensinin 15 ml/dk.'nın altına düştüğü durumlarda doz ayarlamasının uygun olacağı da belirtilmektedir. Yapılan incelemelerde trimetoprimin normal kişilerde dahi kreatinin klirensini düşürdüğü, glomerüler filtrasyonu ise etkilemediği gösterilmiştir (6,7,18,19). Reversibl nitelikli bu etkilerin düşük dozlarda kullanımlarla önlenilebileceği de gösterilmiştir (8). Tüm bu verilere karşın deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliğinin

de kotrimoksazol kullanımında herhangi bir nefrotoksik etkiye rastlanmamıştır. Bu nedenle bu ilaca bağlı nefrotoksitenin aşırı duyarlık reaksiyonu olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir.

Sülfonamidlere bağlı bir diğer istenmeyen etki de kristalüridir. Başlangıçta idrarla sınırlı kaldığı sürede hasar yapıcı özelliği hafifsenebilirken, pelvis ve ureterlerde agregasyon sonucu tıkanıklığa neden olmaktadır (1,13,18). Kristalüri ve obstrüksiyon idrar atılımını azaltırken, idrarda alkali reaksiyona neden olurlar. Özellikle böbrek yetmezlikli olgularda bu durumun önem taşıdığı bilinmektedir. Genelde eski kuşak sülfonamidlerde görülen kristalüri, günümüzde çözünürlüğü artırılmış yeni türevlerle minimuma indirilmiştir. Erişkinlerde su alımının ayarlanmasıyla da bu riskin azaltılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca idrar hacminin azaldığı ya da asiditenin normalin altına düştüğü durumlarda idrarın alkalinizasyonunun da yararlı olacağı bilinmektedir.

Sülfonamidlerin bazı ilaçlarla birlikte kullanımlarının da nefrotoksititeyi artırabileceği bilinmektedir. Özellikle indometasin, probenesid ve salisilatların, sülfonamidlerin plazma albüminlerinden serbestlenmesine neden oldukları ve plazmadaki serbest düzeylerini artırarak nefrotoksititeyi artırdıkları düşünülmektedir (10,12,14).

### Penisilinler

İlaçların neden olduğu nefrotoksitenin % 8'ini penisilinlerin oluşturduğu belirlenmiştir. Bu grup ilaçlardan bazıla-

**Tablo 7. Renal Yetmezlikte Antibiyotik Kullanımında Doz ve Doz Ağırlığı Ayarlaması**

Drog	Başlıca Atılım Yolu	Öngörülen Yarılanma Ömrü		Renal Yetmezlikte önerilen Doz		Hemo/Periton Diyalizi H* P*
		Normal	Renal Yetmezlik	Başlangıç Dozu	Doz İntervali	
Penisilin G	Tübüler sekresyon	0.5 saat	6 saat	6 gr I.V.	8-12 saat	-,-
Ampisilin	Tübüler sekresyon	1 saat	8 saat	6 gr I.V.	8-12 saat	H*
Karbenisilin	Tübüler sekresyon	1.5 saat	16 saat	4 gr I.V.	12-18 saat	H*
Metisilin	Tübüler sekresyon	0.5 saat	6 saat	6 gr I.V.	8-12 saat	-,-
Sefalotin	Tübüler sekresyon	0.8 saat	8 saat	4 gr I.V.	18 saat	H*, P*
Sefalekssin	Tübüler sekresyon	2 saat	15 saat	2 gr oral	8-12 saat	H*, P*
Sefazolin	Tübüler sekresyon/ Glomerüler filtrasyon	2 saat	30 saat	2 gr I.M.	24 saat	H*, P*
Streptomisin	Glomerüler filtrasyon	2.5 saat	3-4 gün	1 gr I.M.	3-4 gün	H**, P**
Kanamisin	Glomerüler filtrasyon	3 saat	3-4 gün	1 gr I.M.	3-4 gün	H**, P**
Gentamisin	Glomerüler filtrasyon	2.5 saat	2-4 gün	3 mg/kg I.M.	2-3 gün	H**, P**
Vankomisin	Glomerüler filtrasyon	6 saat	6-9 gün	1 gr I.V.	5-8 gün	-,-
Polimiksin	Glomerüler filtrasyon	6 saat	2-3 gün	2.5 mg/kg I.M.	3-4 gün	P*
Tetrasiklin	Glomerüler filtrasyon	8 saat	3 gün	1 gr oral/ 0.5 gr I.V.	3 gün	-,-
Kloramfenikol	Karaciğer	3 saat	4 saat	1 gr oral/I.V.	8 saat	H?, P?
Eritromisin	Karaciğer	1.5 saat	5 saat	1 gr oral/I.V.	8 saat	H?, P?

Tablo 8. Renal Yetmezlikte Kontrindikasyon

Antibiyotik	Nefrotoksisite	Kontrindikasyon (Ciddi Renal Yetmezlik)
Sefalosporinler	++	X
Tetrasiklinler	+	X-1
Streptomisin	?	X
Amikasin	+	X
Gentamisin	+	X
Tobramisin	+	X
Polimiksin B	+	X
Tiamfenikol	-	X
Vankomisin	?	X
Rifampisin	+	X
Amfoterisin B	++	X
Sülfonamidler	?	X
Kotrimoksazol	?	X

++ Oldukça sık  
+ Seyrek

? Nadiren  
X Kontrindikasyon

rının intertisyel nefrite neden oldukları bilinmektedir. Özellikle metisilin bu etki potansiyeli oldukça yüksektir. Bu ilacın uygulanımını takiben yaklaşık 17 gün sonra (2-44 gün) ortaya çıkan belirtiler çeşitlidir. Bu belirtiler ve rastlanma oranları, ateş (% 75), makülopapüler döküntüler (% 25), eozinofili (% 80), hematüri (% 90), oligürüdür. Bazı olgularda eozinofiliye rastlanmamakta ya da çok ender olarak rastlanmaktadır (16,20,21). Eozinofiliye ilişkin sonuçlardaki karmaşanın büyük bir olasılıkla boyama tekniklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yukarıda anılan belirtilere ek olarak nadiren tübüler asidoz ve hiperkaleminin ortaya çıktığı durumlar da bildirilmiştir (6). Penisilinlerin yüksek dozlarının kanamisin veya polimiksinle birlikte kullanımının her üç ilacın nefrotoksisitesini artırdığı gözlenmiştir. Bu tür olgularda doz azaltımına gidilmesi veya bu tür kombinasyonlardan kaçınılması gerekmektedir.

Karbenisilin ve benzilpenisilin yanarınma ömürlerinin böbrek yetmezlikli hastalarda önemli derecede arttığı görülmüştür. Normal koşullarda benzilpenisilin için 30 dakika olarak bilinen bu değer böbrek yetmezlikli hastalarda 10 saate kadar çıkmaktadır. Bu iki ilaç dışında diğer penisilin türevlerinin üremik hastalarda dozlarının ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak bu hastalarda ensefalopati ve hemolitik anemiye neden olduklarına ilişkin veriler kullanımlarında kısıtlama gerektiğini düşündürmektedir (13).

Penisilin türevlerinin sodyum tuzlarının kullanılması nedeniyle reabsorpsiyonlarının azaldığı ve tübüler lümeninde negativiteyi artırarak potasyum kaybına neden olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle özellikle karbenisilin üremik hastalarda hipernatremiye ve hipokalemik alkalozaya yol açtığı gözlenmiştir (6,20,21).

### Polimiksinler

Polimiksin B'nin reversibl nitelikte nefrotoksik etkileri olduğu bilinmektedir (7). Günde 2.5 mg/kg dozlarında kullanımını takiben proteinüri, hematüri ve silindirüriye neden olduğu ve doz artırımı ile bu belirtilerin de arttığı görülmüştür. Bu istenmeyen etkilere muhtemelen glomerüler filtrasyondaki azalmanın neden olduğu düşünülmektedir. Polimiksin B'nin 3 mg/kg'nın üstünde kullanıldığı durumlarda ise

azotemi ve böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıkmaktadır, akut tübüler nekroza neden olduğuna ilişkin verilere de rastlanmaktadır (1,7,13). Aminoglikozidlerle veya sefaloridinle birlikte kullanımının bu etki potansiyelini artırdığı belirlenmiştir. Kolistin bu etki potansiyeli polimiksin B'den düşük bulunmuştur.

Böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek doz polimiksin B uygulamalarının ilacın yüksek plazma konsantrasyonlarına yol açması nedeniyle nörotoksisite, anüri ve tübüler nekrozla karakterize bir tabloya oldukça sık rastlanmaktadır (1).

### Rifampisin

Bu ilacın böbrek üzerine istenmeyen etkilerine sık rastlanmamaktadır. Rifampisine bağlı akut renal yetmezlik ilacın nefrotoksik etkili bir ajan olmasından kaynaklanmamaktadır. Bu durumun muhtemelen aşırı duyarlılık reaksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Eozinofili, hemoglobüri ve hematüri ile seyreden akut yetmezlik tablosu reversibl niteliktedir (5,7,11,13,15). Özellikle nefrotoksik etkili ilaçların önceden kullanılması veya rifampisine bağlı yan etkiler nedeniyle ilacın kesilip tekrar kullanılmaya başlanması bu etkilerin görülme sıklığını artırır. Bu nedenle, yan etkileri nedeniyle rifampisin tedavisinin kesildiği durumlarda yeniden tedaviye sokulmaması önerilmektedir. Riskli olgularda doz ayarlamasına gidilmesi ya da doz aralıklarının uzatılması gerektiği de öneriler arasındadır (1).

### Amfoterisin B

Amfoterisin B'nin uygulandığı hastaların % 80'inde renal bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Amfoterisin B ile gelişen azotemi ve tübüler nekroza, glomerüler filtrasyondaki azalmanın da eşlik ettiği belirlenmiştir (6,22,23). Tübüler nekrozun doğrudan ilacın dozu ile ilişkili olduğu ve kreatinin plazma düzeylerinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Ancak kreatinin klirensinde önemli derecede düşüşün sözü olduğu durumlarda doz ayarlamasına gidilmesinin gerektiği de vurgulanmaktadır. Amfoterisin B'nin nefrotoksik etkili bir ajan olması nedeniyle tübüler hücrelerde aktif transport ve metabolik olaylarda gereken yüksek enerji ile nefron segmentine sunulması gereken oksijenasyonu bozduğu ve bu şekilde nekroza yol açtığı düşünülmektedir (6). Bazı olgularda tübüler nekroza ek olarak azotemi, renal tübüler asidoz ve hipokalemiye de rastlanmaktadır. Amfoterisin B'nin 4 gr/gün dozlarında 6 hafta süre ile kullanımında ortaya çıkan tübüler nekroza ek olarak glomerül membranında kalınlaşmaya neden olduğu da bulgular arasındadır (6,7,12,22,23).

### Vankomisin

Vankomisinle ortaya çıkan böbrek yetmezliği olgularına daha ender rastlanmaktadır. Vankomisinin bazı olgularda kan türe düzeylerinde artışa neden olduğu, yine bazı olgularda da proteinüri ve hematüriye yol açtığı gözlenmiştir (13,18). Özellikle vankomisin kan düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda (30-50 µg/ml) böbrek yetmezliği belirtilerinin ortaya çıktığı ve ilacın ototoksik etkilerini potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Vankomisinin, klindamisin veya linkomisinle ya da nefrotoksik etki potansiyeli olan ilaçlarla birlikte verilmesinin de nefrotoksik etkilerini potansiyalize ettiği

bulgular arasındadır. Üremik hastalarda vankomisin akümü-lasyonuna ilişkin verilerin, bu tür olgularda diyare insidan-sındaki artışın bir sonucu olarak düşünülmesi gerektiği de sa-vunulmaktadır (8).

### Nefrotoksisite Riskini Azaltmak İçin Neler Yapılabilir?

Böbrek yetmezlikli olgularda, nefrotoksik etkileri bili-nen ilaçların kullanımlarının kaçınılmaz olduğu durumlarda başvurulabilecek çeşitli dozlanım tabloları oluşturulmuştur. Bu amaçla başlangıç ve/veya idame dozlarının düşürülmesi ya da intervallerin uzatılması önerilmektedir (Tablo 6,7). Bu tabloların oluşturulmasında kreatinin klirensi ölçümlerinden yararlanılmaktadır. Ancak başarılı bir uygulama için bu öl-çümlerin sıklıkla yinelenmesi önerilmektedir. İlk ölçümleri takiben böbrek fonksiyonlarındaki olası değişimleri izlemek ve bireysel faktörleri de göz önüne alarak tabloda gerekli de-ğişimleri yapmak, daha başarılı ve risksiz bir tedavi yaklaşı-mı olacaktır. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının ölçülmesinde göz önüne alınması gereken bir diğer faktör, yaş faktörüdür. Özellikle yaşlılarda düşük kas kitlesi nedeniyle renal fonksi-yon testlerinde yanılgıya düşülebileceği savunulmaktadır (8,14,15).

Uygulanan antibiyotığın kan konsantrasyonlarının öl-çümleri de bir diğer yaklaşımdır. Ancak bu uygulamanın ya-pılabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu amaçla ha-zırlanmış yöntemlerin bazılarının özel donanımlı laboratuvar koşullarını gerektirmesi bu engellerden biridir.

Böbrek yetmezliğine bağlı olarak bazı ilaçların protei-nlere bağlanma oranlarındaki değişiklikler normal koşullarda masum görünen bir antibiyotığın nefrotoksik bir ajana dönü-şümüne neden olmaktadır (Tablo 8). Bu nedenle böbrek yet-mezliğinde böylesi etki potansiyeli olan ilaçların da göz önüne alınması gerekmektedir.

Böbrek yetmezliğinde antibiyotiklerin yeniden dozlanım-larında nomogramlardan da yararlanılmaktadır. Ancak 'bu yöntemle yapılan hesaplamalarda yalnızca glomerüler filtras-yonun göz önüne alındığı, diğer renal fonksiyonları içerme-diği de bilinmektedir (4,13,15).

Anılan bu önerilere ek olarak; böbrek yetmezlikli hasta-larda mümkünse sistemik uygulamalardan kaçınmak, luminal membrandan ilaç absorpsiyonunu azaltıcı girişimlerde bulun-mak, böbrekte nefrotoksik metabolitlerine dönüşen ilaçların kullanımından kaçınmak ve böbrek fonksiyonları eşliğinde diğer fizyolojik fonksiyonları izlemek de yararlı olacaktır (2,8,10,11).

Sonuç olarak böbrek fonksiyonları normal ya da yetmez-likli hastalarda bireysel faktörler eşliğinde doz ayarlanmasın-ın ya da ilaç seçiminin daha uygun olacağı açıktır.

### Kaynaklar

1. Jawetz E. Principles of antimicrobial drug action: In: Katzung BG, ed. *Basic Clinical Pharmacology*. California: Lange, 1984: 517-21.

2. Nordström L, Ringberg H, Crahberg S, et al. Does administration of aminoglycoside in a single daily dose effect its efficacy and toxicity? *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 159-73.

3. Sande MA, Mandell GL. The aminoglycosides. In: Goodman GA, Goodman L, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York: Macmillan 1980: 1162-80.

4. Wright N, Robson JS. Renal disease. In: Avery GS, ed. *Drug Treatment*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1980: 800-45.

5. Wynn RL. Gentamicin for prophylaxis of bacterial endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 159-165.

6. Abraham PA, Matzke GR. Drug-induced renal disease. In: DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, et al eds. *Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach*. New York: Elsevier 1988: 543-58.

7. Hansten PD. Drug effects on laboratory tests. In: Katzung BG, ed. *Basic Clinical Pharmacology*. California: Lange, 1984: 385-47.

8. Heel RC, Avery GS. Guide to drug dosage in renal failure In: Avery GS, ed. *Drug Treatment*. 2nd ed. London: Churchill Li-vingstone, 1980: 1290-303.

9. Ernest S. Model of gentamicin-induced nephrotoxicity and its amelioration by calcium and thyroxine. *Med Hypotheses* 1989; 30: 195-202.

10. Finch RG. Adverse reactions to antibiotics. In: Greenwood D, *Antimicrobial Chemotherapy*. London: Bailliere Tindall, 1983: 164-76.

11. Krupp MA, Chatton MJ. *Current Medical Diagnosis and Treat-ment*. California: Lange, 1977: 884-907.

12. Barker BM, Selwyn S. Antimicrobial agents. In: Heinemann W, ed. *Foundations of Medicine*. London: Medical Books Co, 1978: 113-37.

13. Hillas S. *Antibiotics in Clinical Practice*. 3rd ed. University Park Press 1977: 25-138.

14. Mazzei T, Periti P. Tissue penetration of antimicrobial drugs In: Genazzani E, ed. *Pharmacokinetics and Antibiotic Efficacy*. Mi-lano: Masson 1968: 91-103.

15. Matzke GR, Keane WF. Drug dosing in patients with impaired renal function In: DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, et al. eds. *Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach*. New York: Elsevier, 1988: 589-98.

16. Reidenberg M. The binding of drugs to plasma proteins and the interpretation of measurements of plasma concentrations of drugs in patient with poor kidney function, *Am J Med* 1977; 62: 466-79.

17. Goldstein RS, Smith PF, Tarloff JB, et al. Biochemical mecha-nisms of cephaloridine nephrotoxicity. *Life Sci* 1988; 42: 1809-16.

18. Lawrence DR, Bennet PN. *Clinical Pharmacology*. 6th ed. Lon-don: Churchill Livingstone, 1987: 211-38.

19. Hell K. Half-life of antibiotics-an important factor in surgical single dose prophylaxis. In: Hell K, Hobsley M, eds. *Antibiotic Prophylaxis in Surgery*. 32nd World Congress of Surgery Sep. 24 1987, Sydney, Australia, 1988: 20-7.

20. Reiner R. *Antibiotics. An introduction*. Basle: Roche, 1982: 77-84.

21. Richmond MH. *β-lactam Antibiotics. The Background Their Use as Therapeutic Agents*. Frankfurt: Hoechst, 1981: 107-16.

22. Bhatena BM, Bullock WE, Nuttall CE, et al. The effects of am-photericin B therapy on the vasculature and renal tubules in man. *Clin Nephrol* 1978; 9: 103-10.

23. Burgess JL, Birchall R. Nephrotoxicity of amphotericin B, with emphasis on changes in tubular function. *Am J Med* 1972; 53: 77-84.