

ANTİBİYOTİK NEFROTOKSİSİTESİ

Semra BOZFAKIOĞLU

Günümüzde kullanılan birçok ilaç nefrotoksik bir etki gösterebilmektedir. Bunun en önemli nedeni böbrek kan akımının diğer organlarıki ile karşılaştırılamayacak kadar fazla olmasıdır (Böbrekler kalp debisinin % 25'i kadar kan alırlar).

Nefrotoksisiteye en sık yol açan ilaçlar antibiyotiklerdir. Antibiyotik nefrotoksisitesi başlıca 3 mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Toksik mekanizmalar, immünolojik mekanizmalar ve ilacın presipitasyonuna bağlı intratübüler obstrüksiyon. Antibiyotiklere bağlı nefrotoksisite genellikle akut böbrek yetersizliği şeklinde kendini gösterir. Akut böbrek yetersizliğinin nedeni çoğunlukla akut tübüler nekroz veya akut interstisyel nefrittir. Antibiyotikler sıvı-elektrolit ve asit-baz denge bozukluklarına da yol açabilirler. Ayrıca bazı antibiyotikler kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak ya da kreatininin tayin yöntemlerini etkileyerek böbrek yetersizliğine yol açmaksızın serum kreatinin düzeyinde, tetrasiklin gibi bazıları ise antianabolik bir etkiyle BUN düzeyinde yükselmeye neden olabilirler.

Akut tübüler nekroz:

Aminoglikozidler, beta-laktam antibiyotikler, vankomisin, tetrasiklinler, amfoterisin B, pentamidin ve kotrimoksazol akut tübüler nekroza yol açabilen ilaçlardır.

Aminoglikozidler:

Gram-negatif infeksiyonların tedavisinde önemli bir yeri olan aminoglikozidler molekül ağırlıkları 500 KD kadar olan, polikatyonik, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanıp değişmeden idrarla atılan antibiyotiklerdir. Glomerüllerde filtre edildikten sonra küçük bir kısmı tubulus hücrelerinin apikal membranındaki anyonik fosfolipidlere bağlanarak pinositoz yoluyla proksimal tubulus hücrelerine girer ve lizozomlara taşınır. İlacın plazma yarılanma ömrü birkaç saat kadar kısa olmasına rağmen, intraselüler yarılanma ömrü 4-5 gün kadar uzundur. Böylece tedavi boyunca ilaç proksimal tubulus hücrelerinde birikir ve böbrek korteksindeki ilaç düzeyleri plazmadakine göre çok daha yüksek düzeylere erişir. Bu nedenle de aminoglikozidlerle 7-10 gün kadar bir süre ile tedavi edilen hastaların % 10-20'sinde ilacın kesilmesinden sonra düzelen akut tübüler nekroz şeklinde bir nefrotoksisite gelişmektedir. Aminoglikozid nefrotoksisitesi sonucu lizozomal enzimlerin idrarla atılımı artar, proksimal tübüler transportun bozulması nedeniyle glukozüri, aminoasidüri, fosfatüri, bikarbonatüri ve tübüler proteinüri ortaya çıkabilir. Membran transportu ve permeabilitesi üzerine olan ve tam olarak anlaşılammış bir etki ile bazen sodyum ve magnezyum kaybı olabilir. Adenilat siklazın toplayıcı kanallar üzerine olan etkisinin bozulması sonucu ortaya çıkan konsantrasyon defekti ve nonoligürik bir akut böbrek yetersizliği aminoglikozid nefrotoksisitesinin sık karşılaşılan bir özelliğidir.

Aminoglikozid nefrotoksisitesini kolaylaştıran faktörler şunlardır: Tedavi dozunun ve süresinin uzaması, ileri yaş, daha önceden bir böbrek yetersizliğinin varlığı, karaciğer yetersizliği, volüm depleyonu, hipokalemi, hipomagnezemi, sepsis ve aminoglikozidlerin diğer nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanılması.

Aminoglikozidlerin bakterisidal etkilerinin kanda sağlanabilen doruk (pik), bu grup ilaçlara bağlı nefrotoksisitenin ise vadi (çukur) düzeylerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle son zamanlarda günlük aminoglikozid dozunun günde bir kez uygulanmasının

nefrotoksisite insidansını azaltabileceği yönündeki görüşler taraftar bulmuş ve birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de bu uygulama kabul görmüştür.

Beta-laktam antibiyotikler:

Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler beta-laktam antibiyotikler arasında yer almaktadır. Nefrotoksisite, sefalosporinler arasında yer alan sefaloridin hariç, bu grup ilaçların nadir bir yan etkisidir. Beta-laktam antibiyotiklerin proksimal tubulus hücreleri üzerine olan selektif toksisitesi organik aminoasit transport sistemi tarafından hücre içine alınması ile ilişkilidir. Sefaloridine bağlı nefrotoksisite büyük oranda lipid peroksidasyonu, diğer beta-laktam antibiyotiklere bağlı nefrotoksisite ise mitokondri hasarı sonucu oluşmaktadır. Sefalosporinler aminoglikozidlerle birlikte kullanıldıkları zaman nefrotoksisite riski artmaktadır. Karbapenemler arasında yer alan imipenemin potent bir renal dehidropeptidaz inhibitörü olan silastatin ile birlikte kullanılması bu ilacın nefrotoksisite riskini azaltmaktadır.

Vankomisin:

Gram-pozitif infeksiyonların, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir yeri olan vankomisin tek başına kullanıldığında nefrotoksisite riski çok düşüktür. Aminoglikozidlerle birlikte verilirse risk artar. Nadiren akut interstisyel nefrite yol açabildiği bildirilmiştir. İmalatı sırasında yeteri kadar saf bir ürün elde edilemediği takdirde bu ilacın nefrotoksik etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Tetrasiklinler:

Tetrasiklinler daha önceden böbrek yetersizliği olan hastalarda antianabolik bir etkiyle BUN düzeyinde artışa yol açabilir, ancak serum kreatinin düzeyinde bir değişikliğe neden olmazlar. Karaciğer hastalığı olan kişilerde birikime uğrayan tetrasiklin toksik tübüler hücre hasarına da yol açabilir.

Amfoterisin B:

Çok etkili bir sistemik antifungal ajan olan amfoterisin B doza bağımlı bir şekilde akut renal vazokonstriksiyona neden olarak böbrek kan akımını azaltır. Ayrıca direkt tübüler hasara da yol açar. 2-3 g'ı aşan kümülatif dozlar distal renal tübüler asidoza, konsantrasyon defektlerine, potasyum ve magnezyum kaybına neden olur. Daha yüksek dozlar akut tübüler nekroza yol açar. Böbrek yetersizliği genellikle nonoligürik olup ilaç kesildikten sonra reverzibldir.

Pentamidin:

Pentamidin *Pneumocystis carinii* pnömonisinin tedavisinde kullanılan çok etkili bir ajandır. AIDS'li hastalarda i.v. pentamidin enjeksiyonundan sonra akut böbrek yetersizliği olguları gözlenmiştir. İlacın kesilmesi ile genellikle böbrek yetersizliği düzelir.

Kotrimoksazol:

Kotrimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu) günümüzde özellikle *Pneumocystis carinii*'ye bağlı akciğer infeksiyonlarının tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilacın kullanımına bağlı nonoligürik akut tübüler nekroz ve yaygın eozinofilik infiltrasyon ile birlikte akut interstisyel nefrit olguları bildirilmiştir.

Akut interstisyel nefrit:

Penisilinler, sefalosporinler, rifampisin, kinolonlar ve sülfonamidler akut interstisyel nefrite yol açabilen ilaçlardır. En çok metisiline bağlı akut interstisyel nefrit olgusu bildirilmiştir. Akut interstisyel nefrit ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, oksasilin ve nafsilin gibi penisilinlere bağlı olabileceği gibi sefalotin, sefalekssin, sefradin, sefoksitin ve sefotaksim gibi sefalosporinlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Rifampisin akut interstisyel nefrite yol açtığı iyi bilinen bir antitüberkülo ajandır. Akut interstisyel nefrit tipik olarak ateş,

döküntü, artralji, genellikle nonoligürik olan bir böbrek yetersizliği, hafif ile orta derecede proteinüri, hematüri, piüri, eozinofili ve eozinofilüri ile kendini gösterir. Genellikle semptomlar tedaviye başlandıktan yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkar. Ancak bu süre 2 gün kadar kısa olabileceği gibi, 60 gün kadar uzun da olabilir. Böbrek biyopsisi yapılsa, lenfositler, monositler, eozinofiller ve plazma hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerden oluşan yaygın bir interstisyel infiltrasyon görülür. Sorumlu ilacın kesilmesi ile böbrek fonksiyonları genellikle düzelir. Steroidlerin iyileşmeyi hızlandırıcı yönde olumlu bir katkıları olabilir. Sorumlu ilacın daha sonra tekrar kullanılmaması gerekir, çünkü bu durumda olay tekrar edebilir. Sülfadiazin AIDS'e veya diğer immünoşüpresif durumlara eşlik eden serebral toksoplazmoz olguları için sıklıkla kullanılmakta olan bir sülfonamiddir. Özellikle asit idrarda solübilitesi çok düşük olan bu ilaç akut interstisyel nefrite neden olabildiği gibi bu ilacın kullanıldığı birçok hastada asemptomatik kristalüri, hematüri, renal kolik, akut üriner obstrüksiyon ve akut böbrek yetersizliği de görülebilmektedir. Bu nedenle sülfadiazin kullanılması gereken hastaların fazla sıvı alması ve idrar pH'larının ≥ 7.5 olacak şekilde alkalize edilmesi gerekmektedir. Fluorokinolonların kullanımından sonra, özellikle de siprofloksasin kullanımını izleyerek ortaya çıkan akut interstisyel nefrit olguları bildirilmiştir.

Sıvı-elektrolit ve asid-baz denge bozuklukları:

Sodyum ekskresyon kapasitesi azalmış bir hastada penisilin veya ampisilin sodyum tuzlarının yüksek dozlarda parenteral olarak kullanılması ödeme yol açabilir. Aminoglikozidler hipomagnezemi ve hipokalemiye neden olabilir. Demeklosiklin toplayıcı kanallarda ADH'ya cevabı azaltarak nefrojenik diyabetes insipidusa, amfoterisin B ise hem hipokalemi ve hipomagnezemiye hem de distal renal tübüler asidoza yol açabilir.

KAYNAKLAR:

- 1- Choudhury D, Ahmed Z: Drug-induced nephrotoxicity, *Med Clin North Am* 81:705 (1997).
- 2- Fillastre JP, Leroy J, Legallier B: Toxic acute renal failure, "Cantarovich F, Rangoowala B, Verho M (eds): *Progress in Acute Renal Failure*" kitabında, Hoechst Marion Roussel, New Jersey (1998).
- 3- Leavy S, Humes D: Acute renal failure, "Malluche HH, Sawaya P, Hakim RM, Sayegh MH, Ismail N: *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation*" kitabında, Düstri-Verlag Dr. Karl Feistle, Deisenhofen (1999).
- 4- Paller MS: Drug-induced nephropathics, *Med Clin North Am* 74:909 (1990).