

## ANTİBİYOTİK NEFROTOKSİSİTESİ

S. Tevfik ECDER

Böbrekler sıklıkla ilaçların toksik etkilerine maruz kalır. Nefrotoksisteye en sık yol açan ilaçlar antibiyotiklerdir(1,6). Bunun başlıca nedeni birçok antibiyotiğin ve/veya metabolitinin idrarla atılması ve böbrekte yüksek konsantrasyona erişmesidir(3). Buna örnek olarak aminoglikozid veya sefalosporin nefrotoksistesi verilebilir. Diğer taraftan amfoterisin B idrarla yüksek oranda atılmadığı halde nefrotoksisteye neden olabilir(6).

Antibiyotiklere bağlı nefrotoksisteye çeşitli mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkabilir: Direkt hücresel hasar, immünolojik mekanizmalar veya hipersensitivite reaksiyonları, ilacın presipitasyonuna bağlı intratubuler obstrüksiyon. Bunların sonucunda klinikte genellikle akut böbrek yetersizliği tablosu ile karşılaşılır. Akut yetersizliğin nedeni akut tubuler nekroz veya akut interstisyel nefrit olabilir. Ayrıca, çeşitli antibiyotiklerin kullanılması sonucunda bazı sıvı-elektrolit ve asit-baz bozuklukları da görülebilir.

### AKUT TUBULER NEKROZ

Akut tubuler nekroza en sık yol açan antibiyotikler aminoglikozidlerdir. Ayrıca beta-laktam antibiyotikler, vankomisin ve amfoterisin B de akut tubuler nekroz yapabilir(5).

#### Aminoglikozidler

Hayatı tehdit eden Gram-negatif infeksiyonlardaki güçlü etkileri nedeniyle aminoglikozidler hastanede yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Fakat tedavilerinin %10-15'inde akut böbrek yetersizliği gelişebilir ve hastanın morbidite ve mortalitesini, hastanede yatış süresini ve tedavi maliyetini olumsuz yönde etkileyebilir(6).

Aminoglikozidler polikationik özelliktedir. Suda kolaylıkla erir ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır. Böbrekten süzülüp, değişmeden idrarla atılır(4). Süzülen ilacın bir kısmı tubulus hücresinin apikal membranındaki anyonik fosfolipidlerle bağlanır ve pinositoz ile hücre içine alınarak lizozomlara taşınır. Bunu takiben lizozomal içerik sitoplazmaya salınabilir. Mitokondrinin solunum fonksiyonları bozulur ve reaktif oksijen bileşikleri açığa çıkar. Tedavi boyunca drog böbrek korteksinde birikir. Bunun sonucunda, dokudaki drog düzeyleri serumdakinden çok daha yüksek konsantrasyonlara erişir.

Aminoglikozidlerin hücre membranındaki çift fosfolipid tabakasına bağlanması sonucunda çeşitli transport işlemleri ve reseptör fonksiyonları da etkilenir. Böylece, hasara uğramış membran tamir edilemez ve hücre ölümü görülebilir(6).

Klinik olarak, aminoglikozid nefrotoksistesi çeşitli renal bulgulara neden olabilir. Proksimal tubuler transportun bozulması nedeniyle glukozüri, aminoasidüri ve tubuler proteinüri ortaya çıkabilir. Membran transportuna veya hücre permeabilitesine olan ve tam anlaşılabilen bir etki ile bazen potasyum ve magnezyum kaybı olur. Adenilat siklazın toplayıcı kanallar üzerine olan etkisinin bozulması nedeniyle ortaya çıkan böbrek konsantrasyon defekti aminoglikozid nefrotoksistisinin sık karşılaşılan bir özelliğidir(1).

Aminoglikozid nefrotoksitesisi tanısı genellikle klinik olarak konur. Hasta çoğu kez yaklaşık 1 haftalık bir tedavi sonrasında gelişen nonoligürik akut böbrek yetersizliği ile tanınır.

Nefrotoksitesinin önceden anlaşılması amacıyla drog düzeylerinin takip edilmesi tartışmalıdır. Çünkü eşik düzeyinin yükselmesi genellikle GFR'deki azalma sonucu atılımın azaldığını gösterir. Yani, eşik düzey yükseldiği zaman nefrotoksitesite zaten oluşmuştur. Ayrıca, pik aminoglikozid düzeyleri ile böbrek yetersizliği gelişimi arasında bir ilişki yoktur. Sonuç olarak, nefrotoksitesiyi önceden belirlemede aminoglikozid düzeylerinin takibinin değeri sınırlıdır(6).

### **Beta-laktam Antibiyotikler**

Beta-laktam antibiyotikler arasında penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler yer alır. Beta-laktam antibiyotiklerin proksimal tubulus hücrelerine olan selektif toksisitesi organik anyon transport sistemi tarafından hücre içine alınması ile ilişkilidir. Organik anyon transport sisteminin burada rolünün olduğunu şu gözlemler desteklemektedir: 1) Toksikite sadece bu sistem ile sekrete olan beta-laktamlarda görülür; 2) Toksikite, organik asit transport sisteminin inhibe edilmesi ile önlenebilir; 3) İlacın hücre içine girişini artıran işlemler toksisiteyi artırır(4).

Beta-laktamların toksik hasara yol açmasında 2 major mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Sefaloridine bağlı hasarda lipid peroksidasyonu major patogenetik rolü oynar. Diğer nefrotoksik beta-laktamlarda ise toksisite mitokondri solunumunun baskılanmasına bağlıdır(4).

Sefalosporinlerle ilgili bildirilen nefrotoksitesinin çoğu sefaloridine bağlıdır. Sefalosporinler, aminoglikozidlerle sinerjistik etki göstererek akut tubuler nekroza yol açabilir. Ayrıca sefalosporinlere bağlı olduğu bildirilen akut interstisyel nefrit olguları vardır.

Bazı sefalosporinlerin serum kreatinin ölçümünü etkileyerek yalancı yüksekliklere yol açtığı bildirilmiştir(2,6).

İmipenemin nefrotoksitesinde major mekanizma mitokondri hasarıdır(7). Bu ilaç, silastatin ile kombine bir şekilde kullanılır. Silastatin, imipenemin sitoplazmik ve fırçamsı kenar dehidropeptidazı tarafından enzimatik olarak yıkılmasını inhibe eder ve ayrıca toksisitesini önler.

### **Vankomisin**

Vankomisin, yalnız başına kullanıldığında nefrotoksitesite potansiyeli minimaldir. Birlikte aminoglikozidler verilirse nefrotoksitesite riski artar. Nadiren, akut interstisyel nefrite yol açabilir. Daha önceki preparatlarında saflık derecesi daha az idi. Bazı nefrotoksitesitelerde saf olmamanın rolü olabileceği düşünülmektedir(1).

### **Amfoterisin B**

Amfoterisin B, hayatı tehdit eden sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde en etkili ajan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat nefrotoksitesite ciddi bir komplikasyondur ve tam bir tedavi alan hastalarda %80-90'lara varan oranlarda görülür(6). İntravenöz uygulanması sırasında akut renal vazokonstriksiyona neden olur(5). Amfoterisin B, ayrıca çeşitli tubuler fonksiyonları da etkiler. Distal renal tubuler asidoz, hipomagnezemi ve hipokalemi görülebilir. Böbrek yetersizliği genellikle doza bağımlıdır ve renal vazokonstriksiyon ve tubuler hasar sonucu gelişir(1,6).

## AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİT

Penisilinler, sefalosporinler, sulfonamidler ve rifampisin başta olmak üzere çeşitli antibiyotikler akut interstisyel nefrite yol açabilir(2,5). En sık bildirilen metisilindir. Genellikle semptomlar tedaviye başlandıktan yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkar. Sistemik semptomlar arasında ateş, artralji ve gelip geçici eritematöz makulopapüler döküntü yer alır. Akut böbrek yetersizliği hastaların çoğunda nonoligüriktir. Tubuler proteinüri, makroskopik veya mikroskopik hematüri ve eozinofilüri görülür. Tubuler disfonksiyon, konsantrasyon yeteneğinin bozulması ve renal tubuler asidoz ile kendini gösterir. Genellikle periferik eozinofili vardır.

Sorumlu ilacın kesilmesi durumunda genellikle böbrek lezyonları tamamen düzelir. Steroidlerin iyileşmeyi hızlandırdığına dair kanıtlar vardır(6).

## SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Sodyum ekskresyon kapasitesi azalmış hastalarda penisilin veya ampisilinin sodyum tuzlarının yüksek dozda parenteral olarak kullanılması ödem oluşumuna yol açabilir. Bu durum, bakteriyel endokardit nedeniyle antibiyotik tedavisi alan hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Alternatif olarak kabul edilebilecek bir antibiyotik yoksa, bazen penisilin tedavisi ile birlikte diüretik kombinasyonu yapılır(6).

Demeklosiklin poliüriye yol açabilir. Erişkinlerde günde 1200 mg dozda verilmesi nefrojenik diabetes insipidusa neden olur. İlacın bu yan etkisinden çeşitli dilüsyonel hiponatremilerde su retansiyonunun tedavisinde yararlanır. Gentamisin ve amfoterisin B kullanımı ile renal magnezyum kaybı ve hipomagnezemi görülebilmektedir(6).

## ASİT-BAZ BOZUKLUKLARI

Metabolik asit-baz bozuklukları yapan ajanlar amfoterisin B, karbenisilin ve tikarsilindir. Amfoterisin B, distal renal asidifikasyondaki bozukluk sonucu hiperkloremik metabolik asidoza yol açar. Genellikle glomeruler filtrasyonda azalma öncesinde asidoz ve potasyum kaybı gelişir. Potasyum bikarbonat tedavisi hipopotasemik metabolik asidozun düzeltilmesinde etkilidir.

Tikarsilin veya karbenisilin disodyum, yüksek dozlarda verilirse, hipopotasemik metabolik alkaloz gelişebilir. Hipopotasemik alkalozun nedeni, bu ilaçların distal tubulus lümeninde emilmeyen bir anyon gibi davranmaları ve sodyumun emilimi sırasında potasyum ve hidrojenin sekrete olmasıdır. Tedavi olarak ilacın dozu azaltılır ya da antibiyotik uygulanırken birlikte potasyum klorür replasmanı yapılır(6).

Yüksek dozda nalidiksik asit metabolik asidoza, yüksek dozda izoniazid ise laktik asidoza yol açabilir(6).

## KAYNAKLAR

- 1- Bennett WM, Elzinga LW, Porter GA: Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy, "Brenner BM, Rector FC (eds): *The Kidney*" kitabında, WB Saunders Co, Philadelphia (1991).
- 2- Choudhury D, Ahmed Z: Drug-induced nephrotoxicity, *Med Clin North Am* 81:705 (1997).
- 3- Kaloyanides GJ: Metabolic interactions between drugs and renal tubulointerstitial cells: role in nephrotoxicity, *Kidney Int* 39:531 (1991).
- 4- Kaloyanides GJ: Antibiotic-related nephrotoxicity, *Nephrol Dial Transplant* 9(Suppl 4):130 (1994).
- 5- Paller MS: Drug-induced nephropathies, *Med Clin North Am* 74:909 (1990).
- 6- Shuler CL, Bennett WM: Antimicrobial nephrotoxicity, "Massry SG, Glassock RJ (eds): *Textbook of Nephrology*" kitabında, Williams and Wilkins, Baltimore (1995).
- 7- Tune BM, Hsu C-Y: The renal mitochondrial toxicity of beta-lactam antibiotics: In vitro effects of cephaloglycin and imipenem, *J Am Soc Nephrol* 1:815 (1990).