

# BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Semra BOZFAKIOĞLU

Böbrekler birçok ilacın ve/veya metabolitinin ekskresyonundan sorumludur. Bu nedenle, böbrek fonksiyonları bozulduğu zaman emin ve etkin bir tedavi uygulayabilmek için ilaç dozlarının ve uygulama şeklinin değiştirilmesi gerekir. Bu yazıda önce böbrek yetersizlikli hastalarda ilaç uygulanırken dikkat edilmesi gereken genel prensipler gözden geçirilecek, daha sonra böbrek yetersizliğinde antibiyotik seçimi ve seçilen antibiyotik kullanımını sırasında dikkat edilecek özellikler üzerinde durulacaktır.

Böbrek yetersizliğinde genel olarak ilaç uygulama yaklaşımı şu şekilde olmalıdır:

## 1- Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Önce glomerüler filtrasyon hızı (GFR) belirlenmelidir. Bunun için Cockroft-Gault formülünden yararlanılabilir. Bu formüle göre GFR'yi yansıtacak olan endojen kreatinin klirensi şu şekilde hesaplanır: Kreatinin klirensi =  $(140 - \text{yaş}) \times (\text{kg olarak kuru vücut ağırlığı}) / 72 \times \text{mg/dl}$  olarak serum kreatinin düzeyi (Kadınlar için hesaplanan değer 0.85 ile çarpılmalıdır). Akut böbrek yetersizliğinde böbrek fonksiyonları hızla değiştiği için GFR'nin <10 ml/dak olduğunu kabul etmek en uygundur.

## 2- İlaç Dozunun Klirens Değerine Göre Ayarlanması

Eğer kullanılacak ilacın ve/veya farmakolojik olarak aktif metabolitlerinin ekskresyonu böbrekler tarafından gerçekleştiriliyorsa, böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Bu ayarlama ya dozu değiştirmeden doz aralığını artırarak, ya da doz aralığını değiştirmeden dozu azaltarak yapılır.

## 3- Yükleme Dozunun Verilip Verilmeyeceğinin Belirlenmesi

Eğer kısa bir süre içinde sabit bir terapötik ilaç düzeyine ulaşılması gerekiyorsa genellikle bir yükleme dozu verilir. Ancak bu konuda karar verebilmek için ilacın yarılanma ömrünün bilinmesi gerekir. Çünkü bir ilacın kan düzeyinin sabitleşebilmesi için gereken zaman genellikle yarılanma ömrünün 4-5 katıdır. O halde eğer yarılanma ömrü uzun olan bir ilaç kullanılıyorsa ve yükleme dozu verilmediği takdirde sabit bir terapötik kan düzeyine ulaşılması için geçecek zaman hastanın klinik durumuna göre çok uzun ise yükleme dozu verilmelidir. Bazı ilaçların yarılanma ömürleri ise yükleme dozuna gerek duyulmayacak kadar kısadır. Ancak böbrek yetersizliğinde ilaçların yarılanma ömürleri uzayabilir ve böbrek fonksiyonları normal olan bir kişide yükleme dozu gerekmez iken böbrek yetersizliği olan bir hastada gerekebilir. Böbrek yetersizliğinde uygulanan yükleme dozları genellikle normalden farklı değildir.

## 4- İdame Dozlarının Belirlenmesi

İdame dozları, yükleme dozundan sonra terapötik düzeyleri idame ettirmek için kullanılır. Böbrek yetersizliğinde yarılanma ömrü uzun ilaçlar kullanıldığında idame dozları genellikle doz aralığını uzatma yöntemi ile uygulanır.

## 5- Tedavi Etkinliğinin İlacın Kan Düzeylerinin Belirlenerek İzlenmesi

Böbrek yetersizliğinde böbreklerle ekskrete edilen ilaçların pik düzeyleri ile doz öncesi düzeylerinin izlenmesi bazen özel bir önem taşır.

## **6- İlaç Etkileşimleri, İlacın Metabolik Etkileri ve Laboratuvar Testleri ile Etkileşimin Değerlendirilmesi**

Böbrek yetersizliğinde ilaç etkileşimleriyle sık karşılaşılır. Çünkü bu durumda birçok ilacın proteine bağlanma özelliği değişmiştir. Ayrıca böbrek yetersizliğinde kullanılan fosfat bağlayıcı ajanlar ilaçların barsaklardan absorpsiyonunu bozar. Birçok ilacın, özellikle antibiyotiklerin vücut için bir metabolik yük oluşturması da söz konusudur. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde bu tip problemlerin üstesinden gelebilmek daha kolaydır, ancak böbrek yetersizliğinde sıvı, elektrolit veya asid-baz dengesi kolaylıkla bozulabilir.

## **7- İlacın Diyalizle Vücuttan Uzaklaştırılıp Uzaklaştırılmayacağıının Belirlenmesi**

Böbrek yetersizliğinde uygulanan hemodiyaliz veya periton diyalizi bazı ilaçların eliminasyonuna yol açar. Sadece proteine bağlı olmayan ilaçlar diyalizle vücuttan uzaklaştırılabilirler. Bir ilacın dağılım volümünün de o ilacın diyalizle vücuttan uzaklaştırılma özelliği üzerinde önemli bir etkisi vardır. Eğer ilacın dağılım volümü büyükse diyalizle anlamlı miktarlarda elimine edilemez. Diyaliz tedavisi ayrıca diyalizin, redüksiyon, asetilasyon ve hidroliz gibi böbrek dışı ilaç metabolizması üzerindeki olumlu etkisi ile de ilacın total vücut klirensine katkıda bulunabilir.

Eğer diyalitik klirens total vücut klirensini %30 kadar artırıyorrsa, diyalizle eliminasyon klinik açıdan önemlidir. Eğer hastaya hemodiyaliz tedavisi uygulanıyorsa diyalizle oluşan kaybı kompanse etmek için uygulanacak en kolay yol diyaliz seansının sonunda kaybedilene yerine koymaktır. Diğer bir ifade ile, eğer normal dozun %30'u bu işlemle çıkarılıyorsa, normal dozun %30'unu diyaliz seansının sonunda hastaya vermektir. Eğer hasta sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi altında ise ilaç klirensinde sürekli bir artış oluşacağı için uygulanacak ilaç dozu, diyaliz uygulanmayan son dönem böbrek yetersizlikli bir hastaya verilecek doz + normal dozun bu yöntemle çıkarılma yüzdesi olarak belirlenmelidir.

Böbrek yetersizliğinde spesifik bir ilaç grubu olarak antibiyotik uygulaması ele alındığında ilk vurgulanması gereken basit ve pratik bir yaklaşım böbrek yetersizlikli hastalarda eğer mümkünse nefrotoksik antibiyotiklerin kullanımından kaçınmaktır. Ancak bu her zaman mümkün değildir. Bu nedenle böbrek yetersizliğinde antibiyotik kullanımı özel bir dikkat gerektirmektedir. Burada sık kullanılan bazı antibiyotiklerin böbrek yetersizliğindeki kullanım özellikleri kısaca gözden geçirilecektir.

### **Aminoglikozidler**

Bu ilaçların toksik:terapötik doz aralığı dar olduğu için böbrek yetersizliği olsun ya da olmasın dikkatle kullanılmaları gerekir. Büyük kümülatif dozlar ototoksisite ve nefrotoksisiteye neden olabilir. Serum düzeylerinin izlenmesi önemlidir. Antibakteriyel etkinliğin sağlanabilmesi için gentamisin ve tobramisin için arzu edilen pik düzey 5-8 mg/litre'dir. Doz öncesi düzeyler 2 mg/litre'den düşük olmalıdır. Doz öncesi düzeyin 2 mg/litre'den yüksek olması GRF'nin tedavinin başlangıcında düşük olduğunu veya giderek düştüğünü gösterir. Bu ilaçlar sadece glomerüler filtrasyonla ekskrete edilirler. Yarılanma ömürleri böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde kısadır (2-3 saat). Fakat böbrek yetersizliği geliştiğinde yarılanma ömrü  $\geq 24$  saat olabilir. Bu nedenle böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda yükleme dozu gerekmezken, böbrek yetersizliğinde böyle bir gereksinim vardır. Bu ilaçlar diyalizabl olup, hemodiyaliz ve SAPD tedavileri sırasında klirensleri belirgin şekilde artar.

### **Penisilinler**

Penisilinlerin toksik:terapötik doz aralığı geniştir. Bu nedenle, hem filtrasyon hem de sekresyon yoluyla böbreklerle ekskrete edilmelerine ve böbrek yetersizliğinde eliminasyonlarının azalmasına rağmen toksisite sıklığı nispeten azdır. Bu kategorideki birçok ajanla allerjik intersitisyel nefrit bildirilmiştir. Penisilinlerin çoğu sodyum veya potasyum içerir. Bu bakımdan böbrek yetersizlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır. Penisilinler böbrek fonksiyonları bozulduğu zaman da idrarda görülebilirler. Bu durumda reabsorbe edilemeyen anyonlar olarak rol oynayan penisilinler renal hidrojen ve potasyum kaybına yol açarak hipokalemik metabolik alkalozu neden olurlar.

### **Sefalosporinler**

Sefoperazon dışında bu ilaçların eliminasyonu böbrekler tarafından sağlanır. Bazen allerjik intersitisyel nefrit görülmesine rağmen genel olarak nefrotoksisite sık değildir. Bu ilaçların da penisilinler gibi toksik:terapötik doz aralığı geniş olduğu için, yalnızca GFR <10 ml/dak olduğu zaman doz modifikasyonu gerekir. Sefalosporinlerin çoğu hemodiyalizle elimine edilirler.

### **Karbapenemler**

Nefrotoksik bir ajan olan imipenem klinik uygulamaya sunulan ilk karbapenem antibiyotiktir. Böbrek tubulus hücreleri tarafından tutulup dehidropeptidazlar tarafından hızla degrade edilir. Bu nedenle potent bir renal dehidropeptidaz inhibitörü olan silastatinle birlikte verilir. Böylece hem nefrotoksik etkisi hem de hızlı degradasyonu önlenmiş olur. İmipenemin yarılanma ömrü böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda oldukça kısadır, ancak böbrek yetersizliğinde 4-5 katı uzar. Hemodiyaliz eliminasyonu artırdığı için, böbrek yetersizliğinde uzamış olan yarılanma ömrünü kısaltır. Periton diyalizinin eliminasyon üzerindeki etkisi küçüktür.

### **Vankomisin**

Vankomisin esas olarak böbreklerle, çoğunlukla da glomerüler filtrasyonla ekskrete edilir. Bu nedenle, anürik hastalara verilen yükleme dozları 4-10 gün süre ile terapötik bir ilaç düzeyi sağlar. Hem ototoksik hem de nefrotoksik olan bu ilacın pik serum düzeylerinin 40 mg/litre'nin, doz öncesi düzeyinin ise 10 mg/litre'nin altında olması arzu edilir.

### **Kloramfenikol**

Esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle böbrek yetersizlikli hastalarda doz modifikasyonu gerekmez. Ancak, normalde böbreklerle ekskrete edilen toksik metabolitlerinin birikimi nedeniyle böbrek yetersizliğinde kemik iliği süpresyonu riski artar. Hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırıldığı için diyaliz seansından sonra bir ek doz verilmesi gerekir. Periton diyalizinin serum düzeyleri üzerine etkisi azdır. Hastada hem böbrek, hem karaciğer yetersizliği varsa serum kloramfenikol düzeyleri izlenmelidir.

### **Tetrasiklinler**

Tetrasiklinlerin antianabolik etkileri kan tıre azotunda yükselmeye neden olur, ayrıca hiperfosfatemi gelişebilir. Tetrasiklinler, böbrek yetersizliğinde yarılanma ömürleri uzadığı için vücutta birikirler. Böbrek yetersizlikli hastalarda kullanılacak tek tetrasiklin doksisisiklidir.

### **Kotrimoksazol**

Kotrimoksazol, bir trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonudur. Böbrek yetersizliğinde gerek trimetoprimin gerekse sulfametoksazolün yarılanma ömrü uzar, yaklaşık iki katına çıkar. Bu nedenle böbrek yetersizlikli hastalara bir yükleme dozundan sonra her 12 saatte bir normal dozun %25'i verilmelidir. Hemodiyaliz kotrimoksazolü etkin bir şekilde vücuttan uzaklaştırdığı için her diyaliz seansından sonra normal bir idame dozu verilmelidir.

### **Nitrofurantoin**

GFR 30 ml/dak'nın altına düştüğü zaman bu ilaç bir üriner antibiyotik olarak ineftiktir. Ayrıca biriken metabolitleri periferik nöropatiye neden olur.

### **Kinolonlar**

Bu ilaçlar hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekresyonla ekskrete edilirler. Böbrek yetersizliğinde yarılanma ömürleri 2-4 kat artar. Hemodiyalizle kolayca elimine edilirler. Periton diyalizi bu açıdan daha az etkindir.

### **İzoniazid**

İzoniazidin esas eliminasyon yolu hepatik asetilasyondur. Yavaş asetilatörlerde veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ciddi bir doz modifikasyonu gerektiği halde böbrek yetersizliği geliştiğinde sadece küçük bir doz modifikasyonu gerekir. Anefrik yavaş asetilatörler günde 200 mg'dan fazla almamalıdır. Hemodiyalizden sonra veya periton diyalizi hastalarında ek doz gerekmez.

### **Rifampisin**

Rifampisinin akut intersitisyel nefrite, potasyum kaybına ve diğer tübüler defektlere neden olduğu bilinmektedir. Rifampisin kullanımı hepatotoksisiteye de yol açabilir. Rifampisinin yarılanma ömrü böbrek yetersizliğinde uzamaz. Bu nedenle böbrek yetersizliğinde doz modifikasyonu gerekmez. Ayrıca bu ilacın diyalizle eliminasyonu söz konusu değildir.

### **Etambutol**

Etambutol böbreklerle ekskrete edildiği için böbrek yetersizliğinde doz modifikasyonu gerekir. Kreatinin klirensi <10 ml/dak olduğu zaman normal günlük dozun 1/3'ü verilmelidir. Hemodiyalizden sonra ek doz gerekir. Periton diyalizi de ilaç eliminasyonunda rol oynar.

### **KAYNAKLAR**

- 1- Bernstein JM, Erk SD: Choice of antibiotics, pharmacokinetics, and dose adjustments in acute and chronic renal failure, *Med Clin North Am* 74:1059 (1990).
- 2- Brater DC: Principles of drug dosing, "Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds): *The Principles and Practice of Nephrology*" kitabında, Mosby Co., St. Louis (1995).
- 3- Brater DC: Dosing regimens in renal disease, "Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds): *The Principles and Practice of Nephrology*" kitabında, Mosby Co, St. Louis (1995).
- 4- Golper TA, Bennett WM: Use of drugs in renal failure, "Massry SG, Glasscock RJ (eds): *Textbook of Nephrology*" kitabında, William and Wilkins, Baltimore (1995).