

NİTROFURANTOİN

Halit ÖZSÜT

Nitrofurantoin.

Nitrofurantoin sentetik bir nitrofuran türevidir. Sadece üriner sistem infeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Mikrokristal şekli 1953 yılında klinik kullanıma girmiştir. Bu şeklin suda çözünürlüğü iyi değildir. Daha sonra suda çözünürlüğü çok iyi olan makrokristal şekli hazırlanarak piyasaya verilmiştir (11, 22).

ETKİ MEKANİZMASI

Nitrofurantoinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bakterilerin enzim sistemlerini inhibe ettiğine dair bulgular vardır (15). Bir görüşe göre, nitrofurantoin bakteride enerji oluşturan biyokimyasal olay zincirinde, piruvattan asetilkoenzim A oluşumunu engellemektedir.

ANTİMİKROBİK ETKİ SPEKTRUMU

Nitrofurantoin Gram pozitif ve Gram negatif bakterileri kapsayan geniş antimikrobik etki spektrumuna sahiptir. Özellikle sık görülen üriner sistem patojenlerinin çoğuna etkilidir. Rutin kullanılan dozlarda kolaylıkla ulaşılan, 32 µg/ml veya daha düşük MİK değerlerinde *Escherichia coli*'nin % 96'sı, *Enterobacter* ve *Klebsiella* türlerinin %36'sından daha azı nitrofurantoina duyarlıdır. Yine aynı dozlarda kullanıldığında *Proteus* türlerinin % 96'sı orta duyarlı, *Pseudomonas aeruginosa*'nın hemen tüm suşları dirençlidir. *E.coli*'ye etkili MİK değeri 16 µg/ml iken, *Enterobacter* ve *Klebsiella* türleri için 100 µg/ml, *P.aeruginosa* için 200 µg/ml'e ulaşılması gereklidir. Nitrofurantoin düşük MİK değerlerinde stafilokok (4 µg/ml) ve enterokoklara da (25µg/ml) etkilidir (29).

DİRENÇ GELİŞİMİ

Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi sırasında nitrofurantoina seyrek olarak direnç gelişir. Nitrofurantoina plazmidde (R faktöründe) kodlanan direnç gelişimi bildirilmemiştir.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Nitrofurantoin oral olarak kullanılır. Alınımından kısa bir süre sonra sindirim kanalından hızlı ve tam olarak emilir. Makrokristal şeklinin emilim ve atılımı daha yavaştır. Plazma yarı ömrü 20-60 dakikadır. Böbrek fonksiyonu normal olan kişilerde yaklaşık 2/3'ü karaciğer ve diğer dokularda metabolize edilir (23). Yaklaşık % 40'ı da vücutta değişmeden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla böbreklerden atılır (23). İdrar pH'sı asit olduğundan geri emilim ve antibakteriyel etkisi artar. Bu nedenle nitrofurantoin kullanımı sırasında idrarı asitlendirmek için amonyum klorür (1-2 g/4-6 kez,gün), sodyum asit fosfat (1 g/6 saat) veya askorbik asit (1-2 g/4 saat) verilmesi, ilacın etkinliğini artırır. Hemen hemen tüm böbrek dokularında serumdaki yüksek konsantrasyonlarda bulunur. İdrar ve böbrek dışındaki doku ve vücut sıvılarında sistemik antibakteriyel etki oluşturacak bir konsantrasyona ulaşamaz, bu nedenle de üriner sistem infeksiyonları dışında etkili değildir.

Böbrek fonksiyonu normal olanlarda rutin dozlarda kullanıldığında idrarda yaklaşık 200 µg/ml konsantrasyona ulaşır ve duyarlı bakterilere bakterisid etki gösterir. İlacın idrarla atılımı kreatinin klirensi ile yakından ilişkilidir (25). Glomerüler filtrasyonu 30 ml/dak ve altındaki üremik hastalarda idrardaki konsantrasyonu azaldığından sık görülen etkenlere karşı etkisi azalır. 60 ml/dak altında vücutta birikir, toksik etkisi artar (10, 25). Hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir. Nitrofurantoin idrar rengini kahverengiye boyar. Bu durumu hastaya söylemek gerekir. Yenidoğanlarda, prematüre doğan çocuklarda, gebelik sırasında, böbrek yetersizliğinde, böbrek veya perinefritik apsesi olanlarda kullanılmamalıdır.

KLİNİK İNDİKASYONLAR

Farmakokinetik özellikleri nedeniyle nitrofurantoinin indikasyonları çok kısıtlıdır (14, 16, 18, 19). İndikasyonlar: 1) Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi, 2) Kronik üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi sonrası nükslerin profilaksisi ile sınırlıdır.

DOZAJ

Erişkin için günlük dozu, oral kullanım için 200-400 mg'dır. Doz aralığı 6 saattir. Yemekler sırasında ve gece yatarken kullanılması önerilmektedir. Çocuklar için günlük dozu oral kullanım için 2.5-3 mg/kg'dır. Doz aralığı 12 saattir. Gerek erişkin, gerekse çocuk için tedavi süresi 1-2 haftadır. Profilaktik kullanımda kürler arasında en az 4 haftalık bir ara bırakılmalıdır.

İSTENMEYEN ETKİLER

Gastrointestinal irritasyon en sık görülen, istenmeyen etkidir. Bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi irritasyon belirtileri dozun azaltılması,

besin ve süt ile birlikte kullanım ile ortadan kaldırılabılır. İlaç kesilmesi nadiren gerekebilir. Daha az sıklıkla diyare ve karın ağrısı olabilir. Makrokristal şeklin kullanılması sırasında bu belirtiler daha az görülmektedir.

Hipersensitivite reaksiyonları bazen oluşabilir ve deri, akciğer ve karaciğer tutulabilir. İlaç ateşi, üşüme ve titreme, artralji, lupus eritematosus sendromu ve anafilaksi gözlenmiştir. Dermatolojik allerjik belirtiler makülopapüler, eritematöz veya ekzematöz raş, ürtiker, anjionörotik ödem ve kaşıntıdır. Genellikle ilacın kesilmesiyle ortadan kalkarlar. Astım anamnezi olan hastalarda astım krizine neden olabilir. Diğer bir akciğer belirtisi ani olarak ateş, üşüme ve titreme, öksürük, dispne, göğüs ağrısı, akciğer filminde infiltrasyon ve plevral sıvı artışı ve eozinofili ile kendini gösteren pnömonidir (6, 7, 12, 13, 26). Bu durum daha çok yaşlı hastalarda görülür ve semptomlar tedavinin ilk haftasında ortaya çıkabileceği gibi, daha sonraki dönemlerde de görülebilir. Tedavinin kesilmesi ile iyileşme sağlanabilir (21). Bazı ağır olgularda kortikosteroid tedavisi gerekebilir (20). Hüresel immünite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Subakut pnömonide semptomlar daha sinsi başlar; ateş ve eozinofili daha az sıklıkla görülür. İyileşme daha uzun süre alır. Kronik akciğer manifestasyonları en az 6 hafta süren tedavi ile ortaya çıkar. Nitrofurantoin interstisyel fibroz ve pnömoniye de neden olabilir (13, 24).

Hematolojik yan etkiler lökopeni, granülositopeni, eozinofili, megaloblastik anemi ve hemolitik anemidir. Megaloblastik anemi çok seyrek, folik asit yetmezliğine bağlıdır ve ilaç birkaç kür uygulandığında oluşur (2). Glikoz 6-fosfat dehidrogenaz enzimi eksikliği olanlarda hemolitik anemiye yol açabilir.

Hepatotoksik reaksiyonlar kolestatik sarılık ve hepatoselüler yıkımdır (3, 9). Kronik aktif hepatit çok seyrek, fakat ağır bir yan etkidir (4, 27).

Nörolojik reaksiyonlar baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi, nistagmus ve periferik polinöropatidir. Periferik polinöropatide hem motor, hem de duyu sinirleri tutulur. Nitrofurantoin kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkilerin en ağırlarından biridir (5, 8, 10, 17). Oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir, fakat motor ve duyu sinirlerinde demiyelinizasyon ve dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (28). Periferik polinöropati kendini paresteziler, ağrı, çizgili kaslarda parezi, paralizisi ve atrofi ile gösterir. En erken belirti parestezidir; ortaya çıkarsa, ilaç mutlaka kesilmelidir.

Geçici alopezi de oluşabilir. Çocuklarda dişlerde kalıcı sarı lekeler oluşumu bildirilmiştir (1).

DIĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİM

Nalidiksik ve oksolinik asitlerin etkisini antagonize ettiğinden birlikte kullanılmamalıdır (30). Nitrofurantoin ile birlikte antasit alınmamalıdır; çünkü mide asiditesinin azalması emilimi azaltır.

KAYNAKLAR

- 1- Ball J S, Ferguson A W: Permanent discoloration of primary dentition by nitrofurantoin, *Br Med J* 2: 1103 (1962).
- 2- Bass B H: Megaloblastic anemia due to nitrofurantoin, *Lancet* 1: 530 (1963).
- 3- Bhagwat A G, Warren R E: Hepatic reaction to nitrofurantoin, *Lancet* 2: 1369 (1969).
- 4- Black M, Rabin L, Schatz N: Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis, *Ann Intern Med* 92: 62 (1980).
- 5- Craven R S: Furadantin neuropathy, *Aust NZ J Med* 1: 246 (1971).
- 6- Dawson R B: Pulmonary reactions to nitrofurantoin, *N Engl J Med* 274: 522 (1966).
- 7- DeMasi C J: Allergic pulmonary infiltrates probably due to nitrofurantoin, *Arch Intern Med* 120: 631 (1967).
- 8- Ellis F G: Acute polyneuritis after nitrofurantoin therapy, *Lancet* 2: 1136 (1962).
- 9- Ernaelsteen D, Williams R: Jaundice due to nitrofurantoin, *Gastroenterology* 41: 590 (1961).
- 10- Felts J H, Hayes D M, Gergen J A, Toole J F: Neural, hematologic and bacteriologic effects of nitrofurantoin in renal insufficiency, *Am J Med* 51: 331 (1971).
- 11- Hailey F J, Glascock H W: Gastrointestinal tolerance to a new macrocrystalline form of nitrofurantoin: A collaborative study, *Curr Ther Res* 9: 600 (1967).
- 12- Hailey F J, Glascock H W, Hewitt W F: Pleuropneumonic reactions to nitrofurantoin, *N Engl J Med* 281: 1087 (1969).
- 13- Holmberg L, Boman G, Bottiger L E, Eriksson B A, Spross R, Wessling A: Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports, *Am J Med* 69: 733 (1980).
- 14- Kalowski S, Radford N, Kincaid-Smith P: Crystalline and macrocrystalline nitrofurantoin in the treatment of urinary tract infection, *N Engl J Med* 290: 385 (1974).
- 15- Kucers A, Bennett N M: Nitrofurans "A Kucers, N M Bennett (eds): *The Use of Antibiotics*" kitabında s. 749, J B Lippincott, Philadelphia (1979).
- 16- Lohr J A, Nunley D H, Howards S S, Ford R F: Prevention of recurrent urinary tract infections in girls, *Pediatrics* 59: 562 (1977).
- 17- Loughridge L: Peripheral neuropathy due to nitrofurantoin, *Lancet* 2: 1133 (1962).
- 18- Marshall M, Johnson S H: Use of nitrofurantoin in chronic and recurrent urinary tract infections in children, *JAMA* 169: 919 (1959).
- 19- Medical letter: Nitrofurantoin, *Med Lett Drugs Ther* 22: 36 (1980).
- 20- Morgan L K: Nitrofurantoin pulmonary hypersensitivity, *Med J Aust* 2: 136 (1970).
- 21- Murray M J, Kronenberg R: Pulmonary reactions simulating cardiac pulmonary edema caused by nitrofurantoin, *N Engl J Med* 273: 1185 (1965).

- 22- Paul H E, Paul M F: The nitrofurans-chemotherapeutic properties "R J Schnitzer, F Hawking (eds): *Experimental Chemotherapy*" kitabinda s. 251, Academic Press, New York (1966).
- 23- Reckendorf H K, Castringius R G, Spingler H K: Comparative pharmacodynamics, urinary excretion, and half-life determinations of nitrofurantoin sodium, *Antimicrob Agents Chemother* 7: 531 (1969).
- 24- Rosenow E C, DeRemee R A, Dines D E: Chronic nitrofurantoin pulmonary reaction: Report of five cases, *N Engl J Med* 279: 1258 (1968).
- 25- Sachs J, Geer T, Noell P, Kunin C M: Effect of renal function on urinary recovery of orally administered nitrofurantoin, *N Engl J Med* 278: 1032 (1968).
- 26- Strauss W G, Griffin L M: Nitrofurantoin pneumonia, *JAMA* 199: 765 (1967).
- 27- Tolman K G: Nitrofurantoin and chronic active hepatitis, *Ann Intern Med* 92: 119 (1980).
- 28- Toole JF, Parrish M L: Nitrofurantoin polyneuropathy, *Neurology* 23: 554 (1973).
- 29- Turck M, Ronal A R, Petersdorf R G: Susceptibility of Enterobacteriaceae to nitrofurantoin correlated with eradication of bacteriuria, *Antimicrob Agents Chemother* 10: 446 (1966).
- 30- Westwood G P C, Hooper W L: Antagonism of oxolinic acid by nitrofurantoin, *Lancet* 1: 460 (1975).