

Aminoglikozid Kullanımına Bağlı Gelişen ABY

Aminoglycoside Induced Acute Renal Failure

Murat H. Sipahioğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Kayseri

2006;15 (Ek / Supplement 1) 48-50

Aminoglikozidler (AG) hayatı tehdit eden gram-negatif infeksiyonlardaki güçlü etkinliklerinden dolayı oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak nefrotoksisite ve otovestibüler toksisite sık görülen bir yan etki olmakta ve aminoglikozid kullanımını belirgin bir şekilde sınırlandırmaktadır. Tedavi gören vakaların yaklaşık %10-15'inde akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetersizliği gelişmektedir (1).

Patogenez

Aminoglikozidler suda çözünürlüğü oldukça yüksek olan ve plazma proteinlerine çok az miktarda bağlanan polikasyonlardır. Metabolize olmazlar, ancak kolaylıkla glomerüler filtrasyona uğrar ve değişmeden böbreklerden atılırlar. Küçük ancak önemli bir miktardaki filtre olmuş ilaç proksimal tübül tarafından reabsorbe edilir. Bu reabsorpsiyonun ilk basamağında aminoglikozidler tübül epitelinin fırçamsı kenarında bulunan negatif yüklü fosfolipidlere bağlanır. Elektrik yük aktivitesiyle ilişkili bu etkileşimden sonra aminoglikozidler bir transmembran proteini olan megaline (glikoprotein 330 olarak da bilinir; deneysel membranöz nefropatide hedef antijendir) transfer edilir. Megalin aracılığı ile hücre içine aktarılan aminoglikozidler endositik veziküller içine yerleşirler (2). Endositik veziküller lizozomlarla birleşir ve böylelikle AG'ler lizozomlara aktarılmış olur. Lizozom içerisindeki AG'ler elektrostatik olarak

anyonik membran fosfolipidlerine bağlanır ve fosfolipaz, sfingomiyelinaz gibi bazı enzimlerin aktivitelelerini azaltır. Bu enzimlerin inhibisyonuna paralel olarak hücre membranlarının "turnover"ından köken alan ve sindirilemeyen fosfolipidler lizozomlar içerisinde birikir. Normalde bu yapılar lizozomlar içerisinde sindirime uğramaktadır. Sonuçta miyeloid cisimcikler olarak nitelenen polar fosfolipidler birikek lizozomal fosfolipidosiz adı verilen duruma yol açarlar (3). Sonrasında lizozomlar parçalanır, miyeloid cisimcikler sitoplazmaya dağılır, yoğun mitokondriyal şişme ve hasar ortaya çıkar, apikal fırçamsı kenar villuslarında silinmeler olur, perisellüler membran bütünlüğü bozulur ve nükleus apoptoik bir yapı gösterir (4). Aynı zamanda tübüler hücre proliferasyonu, interstisyel proliferasyon ve fokal inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi rejeneratif özellikler de izlenir. Fırçamsı kenar ve apikal membran değişiklikleri K, Mg ve Ca gibi intrasellüler iyonların kaybına yol açar. Na/P kotransportu ve Na/H değişiminde azalma, su, HCO₃ ve glukoz reabsorpsiyonunda azalma görülür. Renin-anjiyotensin sistemi aktive olur, bunu izleyen lokal vazokonstriksiyon glomerüler filtrasyon hızında düşmeye yol açar. Tübüllerde nekrotik döküntülerin etkisiyle oluşan obstrüksiyon glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya katkıda bulunur.

Aminoglikozid nefrotoksisitesinde nefronun daha distal kısımları da etkilenir. Toplayıcı kanallardaki adenilat siklaz aktivitesini etkileyen aminoglikozidler idrarın konsantrasyonunu engellerek poliüriye neden olur. Bu durum aminoglikozid toksisitesinin genel bir özelliğidir. Ayrıca yine distal nefron segmentlerinin etkilenmesine bağlı olarak magnezyum kayıpları artar ve hipomagnezemi gelişebilir (1).

Yazışma Adresi: Murat H. Sipahioğlu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri
Tel: 0 (352) 437 49 37
Faks: 0 (352) 437 58 07
E-posta: msipahioğlu@erciyes.edu.tr

Klinik

Renal disfonksiyon genellikle tedavinin başlamasından 7-10 gün sonra ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla tedavinin ilk haftasından sonra oligürik olmayan böbrek yetmezliği ile başvurur. Bir hastada aminoglikozid nefrotoksitesisi geliştiğini söylemeden önce akut böbrek yetmezliğinin volüm depleyonu ve obstrüksiyon gibi diğer geri dönüşlü nedenleri ekarte edilmelidir. Aminoglikozid nefrotoksitesisinin tedavisi diğer nedenlerle oluşmuş olan böbrek yetmezliklerinde olduğu gibidir. Sıvı-elektrolit dengesi dikkatle ayarlanmalıdır. Nutrisyonel destek sağlanmalıdır. Eğer endikasyon doğarsa diyaliz yapılmalıdır. Aminoglikozid tedavisi için devam eden ihtiyaç dikkatle değerlendirilmeli, diğer antibiyotikler verilmelidir. Plazma kreatinin seviyesi genellikle tedavinin kesilmesinden 21 gün sonra başlangıç değerlerine geri döner. Bununla birlikte, hasta hipovolemik, septik veya katabolik süreçte ise, bu durumlarda tübül rejenerasyon uzayacağı için akut böbrek yetmezliğinin iyileşmesi gecikebilir. Aminoglikozid kullanımı ile geri dönüşsüz tübülointerstisyel hasar gelişimi nadir bir durum olmakla birlikte, düşük dozda dahi olsa, uzamış tedavilerde görülebilir (5).

Aminoglikozid Nefrotoksitesisi İçin Risk Faktörleri

Aminoglikozidlerin nefrotoksitesite oluşturmaya zemin hazırlayabilen pek çok faktör vardır. Başlıca risk faktörleri şunlardır:

AG tedavisinin süresi: Renal yetersizliğin gelişmesi için genellikle tedavinin başlangıcından itibaren 7 gün geçmesi gerekir. Bununla birlikte, eşlik eden renal iskeminin (volüm azalması ve hipotansiyona bağlı) varlığında bir ya da iki gün içinde dahi renal yetmezlik gelişebilir.

Sepsis veya nefrotoksinler: Sepsiste renal vazokonstriksiyona bağlı azalmış renal perfüzyon nefrotoksitesite gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca endotoksinler tübüllerde ilaç birikimini artırarak nefrotoksik etkinin ortaya çıkmasına neden olurlar.

Yüksek plazma aminoglikozid konsantrasyonu: Plazma ilaç seviyelerinin dikkatli monitörizasyonu önemlidir. Ancak tedavi süresi uzarsa, ilaç seviyesi çok iyi kontrol edilse de, renal kortikal dokuda birikim artacağından, renal fonksiyonlarda bozulma görülebilir (6). Yüksek plazma aminoglikozid konsantrasyonu glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın ilk belirtisi olacağından, yararlı bir böbrek

fonksiyon testi olma özelliğini de gösterir. Bölünmüş doz tedavi uygulamasında gentamisin ve tobramisin için tavsiye edilen minimum zirve konsantrasyonu 5 µg/mL'dir.

Doz sıklığı: Yapılan deneysel araştırmalarda, günlük tek seferde yüksek doz ilaç uygulamasının geleneksel bölünmüş doz uygulamalarına kıyasla daha az akut böbrek yetmezliği yaptığı gözlenmiştir (7). Bu koruyucu etki renal kortekste daha az ilaç depolanmasına bağlıdır. Tek sefer ilaç uygulamasında günde bir kez ulaşılan yüksek plazma ilaç seviyesinde taşıyıcı reseptörlerin doymasına bağlı olarak renal tübüllerde günlük geri emilen ilaç miktarı azalacaktır. Bolus tedaviyle ortaya çıkan yüksek zirve plazma seviyesi günün büyük bölümünde görece olarak düşük aminoglikozid düzeyine rağmen bakteri ölümünü sağlamada yeterli görülmektedir. Tek doz uygulama antibiyotiğin gram (-) infeksiyonlardaki kullanımı için önerilmektedir. İnsanlarda günde bir kez AG uygulamasının nefrotoksitesite gelişimi üzerine olan sonuçları kesin belirlenmiş değildir.

Karaciğer hastalıkları: Karaciğer hastalığı (özellikle ilerlemiş siroz) ve obstrüktif ikter artmış aminoglikozid nefrotoksitesisi ile ilişkilidir.

AG Nefrotoksitesisinin Önlenmesi İçin Yaklaşımlar

1) Böbrekte AG depolanmasının önlenmesi

Böbreklerin AG alımı (uptake) iki temel mekanizmayla azaltılabilir:

A) Ekstrasellüler ortamda AG'lerle kompleksler oluşturarak. Bunun için polianyonik bileşikler (dekstran sülfat, inositol heksasülfat) veya asidik ilaçlar (piperasilin, latamoksef-moksalakam, fosfomisin) kullanılır.

B) AG'lerin fırçamsı kenara bağlanmasını azaltmak. Bunun için idrar pH'sı artırılabilir veya Ca, lizin gibi kompetitörler kullanılır.

Ancak bahsedilen bu yaklaşımları klinik uygulamaya sokmak yeterli etkinliğin görülmemesi veya toksitesite oluşmasından dolayı mümkün olmamaktadır. Böbrek alımının azaltılmasında bugün için bilinen en etkin ve uygulanabilir yöntem AG'lerin yüksek dozda ve günde bir kez uygulanmasıdır. Megalin aracılığı ile gerçekleştirilen alım biyokimyasal olarak doyurulabilir bir mekanizmayla gerçekleşir. Megalin reseptörleri tek ve yüksek dozla yapılan uygulamada tamamen kapatılacağı için geri kalan AG miktarı alıma uğramayacaktır.

2) Lizozomal fosfolipaz inhibisyonunun önlenmesi

Poliaspartik asit ve daptomisin bu amaç için kullanılabilir. Ayrıca N substitüe AG'ler (amikasin, isepamisin, kanamisin, netilmisin) daha az lizozomal fosfolipaz inhibisyonu yapmaktadırlar.

3) Nekroz ve diğer hücrel değişimlere karşı koruma

Antioksidan bileşikler (desferrioksamin, E vitamini, metimazol gibi) AG'lerle eşzamanlı olarak verilebilir.

4) Glomerüller ve vasküler etkilere karşı koruma

Deoksikortizonla renin-anjiyotensin aktivasyonu baskılanmaya çalışılır. Ya da Ca kanal blokerlerinin kullanımıyla Ca akışı önlenmesi amaçlanır. Rutin klinik uygulamada yeri yoktur.

5) Böbrek rejenerasyon kapasitesinin artırılması

Bu amaçla spesifik olmayan mitojenik moleküller (ulinastatin) veya büyüme faktörleri (fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü) kullanılabilir. Ancak bu yaklaşım da klinik uygulamada yer almamıştır.

Aminoglikozidler nefrotoksik ve ototoksik etkilerine rağmen yüksek etkinlikleri ve düşük maliyetlerinden dolayı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Geri dönüşlü olan böbrek yetmezliğini önlemek için pek çok yaklaşım geliştirilmiş, ancak birçoğu klinik uygulama alanına girememiştir. Bugün için bilinen en uygun yöntemler, yakın ilaç seviyesi takibi ve etkinliği tam olarak netliğe kavuşmamış olmakla birlikte, günlük tek doz ilaç uygulamasıdır.

Kaynaklar

1. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988;33:900.
2. Moestrup SK, Cui S, Vorum H, et al. Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalin mediates uptake of polybasic drugs. *J Clin Invest* 1995;96:1404.
3. Laurent G, Kishore BK, Tulkens PM. Aminoglycoside-induced renal phospholipidosis and nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1990;40:2383-2392.
4. Laurent G, Maldague P, Carlier MB, Tulkens P. Increased renal DNA synthesis in vivo after administration of low doses of gentamicin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:586-593.
5. Houghton DC, English J, Bennett WM. Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long-term "subtherapeutic" gentamicin. *J Lab Clin Med* 1988;112:694.
6. Smith CR, Lipsky JJ, Oetty BG, et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980;302:1106.
7. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: A meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338.