

Hepatik ve Renal Yetmezlikte Antibiyotik Kullanımı

Özlem Kandemir, Ali Kaya

Giriş

Antibiyotiklerin veya herhangi bir ilacın terapötik etkisinin ortaya çıkmasına kadar bir dizi olay gelişir. Absorpsiyon, dağılım ve atılım olarak özetlenebilecek bu aşamalar ilacın farmakokinetik özelliklerini oluşturur. Hepatik ve renal yetmezlikte bu parametrelerde meydana gelen değişiklikler sonucu kemoterapötikler toksik düzeylere ulaşabilir. Bu nedenle gerek hepatic gerekse renal yetmezliği olan hastalarda antibiyotikler ve diğer ilaçlar dikkatli kullanılmalı, gerekirse dozları azaltılmalıdır.

Hepatik Yetmezlikte Antibiyotik Kullanımı

Kronik karaciğer hastalığı, antibiyotiklerin sadece metabolizmasını değil, bütün farmakokinetiğini etkiler (1). Bu farmakokinetik özellikler; yarılanma ömrü ($t_{1/2}$), dağılım hacmi (V_d) ve hepatic klirens (Cl_{hep})'tir.

Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$): İlaçın çeşitli yollardan eliminasyonu sonucu plazmadaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süredir. Dağılım hacmi ile doğru, sistemik klirens (Cl_s) ile ters orantılıdır ($t_{1/2}=0.693 \times V_d / Cl_s$).

Dağılım hacmi (V_d): İlaç verildikten sonra belirli bir anda vücutta bulunan toplam ilaç miktarının o anda plazmada ölçülen ilaç konsantrasyonuna eşit bir konsantrasyonda dağılmasının mümkün olduğu sıvı hacmidir ($V_d = \text{verilen doz} / \text{serumdaki konsantrasyon} = D/C$) (2). Dağılım hacmi ilacın serum konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Hepatic klirens (Cl_{hep}): İlacın karaciğer tarafından metabolize edilmesi ve/veya safraya itrah edilmesi sonucu birim zamanda ilahtan temizlenen kan hacmi olarak tanımlanır, ml/dakika olarak ifade edilir (3). $Cl_{hep} = Q \times E$ (Q: hepatic kan akımı, E: ekstraksiyon hızı).

Ekstraksiyon hızı: Karaciğer hücrelerinin kendilerini saran damar şebekesinden (sinüzoidlerden) geçen ilacı içine çekme (ekstraksiyon) yeteneğinin bir ölçüsüdür. $E = C_a - C_u / C_a$ (C_u : karaciğerden çıkan kandaki ilaç konsantrasyonu, C_a : karaciğere giren kandaki ilaç konsantrasyonu).

Karaciğer tarafından uzaklaştırılmayan ilaçların ekstraksiyonu sifra eşittir. Karaciğerden bir kez geçtikten sonra kandan maksimal ekstrakte edilen ilaçlar için ekstraksiyon oranı 1'e yaklaşır. Karaciğerden elimine edilen ilaçlar; hepatic kan akımı, plazma proteinlerine bağlanma ve hepatic ekstraksiyon oranlarına göre (serbest intrinsek klirens) 3 hepatic eliminasyon kalıbından birini gösterir (4):

1. Akımla kısıtlı eliminasyon gösteren ilaçlar: Bunlar ekstraksiyon oranları yüksek (≥ 0.7) olan ilaçlardır. E değeri 1'e yaklaşırken $Cl_{hep} = Q$ olur. Bu gruptaki ilaçlar karaciğer kan akım hızındaki değişikliklerden fazla etkilenir. Bunlara yüksek hepatic intrinsek klirensli ilaçlar denir (5).

2. Kapasite kısıtlı eliminasyon gösteren ilaçlar: Bu tür eliminasyon kalıbını ekstraksiyon oranları düşük (≤ 0.3) olan, ya-

ni karaciğerden eliminasyonu yavaş olan ilaçlar gösterirler. Bu nitelikteki ilaçlara düşük hepatic klirensli ilaçlar da denir Ancak ilacı metabolize eden enzimlerin total metabolize etme kapasitesi dolayısıyla enzim induksiyonu veya inhibisyonu gibi bu kapasiteyi değiştiren faktörler bu tip ilaçların hepatic klirensini önemli ölçüde etkilerler. Bu grup ilaçlar ikiye ayrılır:

a) Enzimle sınırlı bağlanma sensitif: Bu ilaçların hepatic klirensi plazma proteinlerine bağlanma ve serbest intrinsek klirensle belirlenir. Bu grup için doz ayarlaması, hepatic bozukluk serbest intrinsek klirensi, aynı zamanda serbest ilaç fraksiyonunu değiştirse gerekir. Bu gruba örnek ilaç klindamisinidir.

b) Enzimle sınırlı bağlanma insensitif: Hepatic klirens esas olarak ilacın serbest intrinsek klirensindeki değişikliklere bağlıdır. Birçok farklı hepatic enzim sistemi tarafından ilaçlar metabolize edilebildiği için bu grup ilaçların hepatic klirenslerinde belli değişiklikleri tahmin etmek zordur. Kloramfenikol bu gruba bir örnektir.

3. Arada kalan ilaçlar: İlaçların çoğu bu gruba girer. Bunların hepatic ekstraksiyon oranları orta derecededir (0.3-0.7). Hepatic klirensleri hem karaciğer kan akımındaki hem de biyotransformasyon yapan enzimlerin metabolize etme kapasitesindeki değişikliklerden etkilenir. Eliminasyon hızlarını proteine bağlanma oranları da etkileyebilir.

Patofizyolojik Faktörlerin Antimikrobiyal Farmakokinetiği Üzerine Etkileri

Hepatic kan akımı: Hepatic kan akımındaki değişiklikler karaciğer hastalıkları ve diğer birlikte olan durumlarda görülebilir. Sirozlu hastalarda karaciğerin vasküler yapısı değişir. Bunun nedeni hepatic kan akımına artmış rezistanstır. Sonuçta kollateral damarlar sistemik sirkülasyona karaciğer etrafındaki portovenöz kandan direkt olarak şant yaparlar. Bu oral olarak verilen ve yüksek oranda ekstrakte ilaçlar için ilk geçiş etkisinde bir azalma meydana getirir. Sonuçta biyoyararlanım artar (6,7). Sepsis ve septik şok da ilaçların hepatic klirensini hepatic kan akımını değiştirerek etkileyebilir. Akımla kısıtlı eliminasyon gösteren ilaçlar için kan akımının artması ilaç klirensinde artma ile sonuçlanabilir ve serum konsantrasyonları subterapötik düzeylerde kalabilir. Bununla birlikte sepsise sekonder olarak karaciğer oksijen ihtiyacı metabolik hız nedeniyle artmıştır. Oksijen ihtiyacı hepatic kan akımındaki orantılı artış geçerse bölgesel iskemi olur. Sonuçta hepatoselüler hasar meydana gelir. Bu, enzimle sınırlı bağlanma insensitif ilaçların metabolize olmalarını azaltır, terapötik etki ve ilaç güvenilirliğini etkileyebilir. Septik şokta vazopresör kullanımı uygulanan farmakolojik ajana bağlı olarak hepatic kan akımını değiştirebilir (4).

Sıvı durumu: İntravasküler veya ekstravasküler volüm artışı çeşitli ilaçların dağılım hacmini etkileyebilir. Suda eriyen ilaçlar için bu değişiklikler artmış dağılım hacmi, uzamış yarılanma ömrü ve azalmış serum konsantrasyonuna neden olur. Kemoterapötik aralığı dar olan ilaçlar için dağılım hacmi deği-

şikliği klinik olarak önemli olabilir ve subterapötik konsantrasyonla sonuçlanır. Yoğun bakım birimlerinde belli antimikrobiyal ajanların monitörizasyonunda intravasküler veya ekstrasvasküler volümlerdeki değişikliklere göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Mekanik ventile edilen kritik hastalarda hepatik kan akımında indirekt olarak değişiklikler olabilir. 10 cm H₂O'luk PEEP (positive end expiratory pressure)'in portal kan akımında % 32 kadar azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir. Kan akımındaki bu azalma akımla sınırlı ajanlar için ilaç klirensini azaltır. Enzimle sınırlı ajanlar için etki her iki yönlü olabilir (4).

Proteine bağlanma: Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda hastalık şiddeti ile orantılı olarak serum albümini düşer. Bu azalma spesifik ilaçların proteine bağlanma paternlerini etkileyebilir. Sonuçta dağılım hacminde değişiklikler meydana gelir. Dağılım hacminde artış; hipotalbüminemi, proteine bağlanmada azalma, ilaç için bağlanma afinitesinin azalması, bilirübin konsantrasyonunda ve hepatik hastalıklarda artan proteine bağlanma alanları için yarışan diğer endojen maddelerde artış sonucu olabilir. Bazı ilaçların dağılım hacmi ise dokuya bağlanmada azalma veya belli hepatik ligandlara ilacın bağlanmasında yetersizlik sonucu azalabilir. Albümin, sepsis, travma ve diğer akut hastalıklar sonucu azalabilir. Sonuçta yüksek oranda bağlanan asidik ilaçların (seftriakson, nafsilin gibi) serbest fraksiyonlarında artışa yol açar. Serbest fraksiyonun artması sonucu hepatik klirens de artarsa serum ilaç konsantrasyonları terapötik cevap için yetersiz kalır. Bazı önemli hastalıklarda serum pH değişiklikleri belli ilaçların proteine bağlanma özelliklerini değiştirebilir. Plazma pH değişiklikleri ilacın iyonizasyon derecesini etkileyebilir. İlacın iyonizasyon derecesi azaldığında doku tutulumu artar. Bu durum asidozda asidik ilaçlar için söz konusudur (4).

Hepatoselüler fonksiyon: Hepatoselüler enzim sisteminin fonksiyonel kapasitesi hastadan hastaya önemli değişiklikler gösterir. Bu heterojenite karaciğer hastalığı olan hastalarda daha fazla görülür. Karaciğer bir biyotransformasyon organıdır. Vücut için toksik maddeleri detoksifiye eder. Gastrointestinal sistem yoluyla emilen ilaçların çoğu karaciğerde metabolize edilir; safra veya böbrek yoluyla atılır. Karaciğer antibiyotikleri metabolize ederken önce oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz ile metabolik yıkıma uğrattır (faz 1). Sonraki aşamada (faz 2) ise asetilasyon, glukuronidasyon, sülfonilasyon gibi değişik işlemlerden geçirerek ilacın atılımını sağlar. Bu enzimlerde azalma sonucu ilaç atılımı belirgin şekilde etkilenebilir (8).

Renal fonksiyon: Renal fonksiyon sadece böbrekten atılan ilaçlar için değil, aynı zamanda aktif metabolitlerine metabolize olup daha sonra idrarla atılan ilaçlar için de önemlidir. Sıklıkla hepatik yetmezlik esnasında renal hemodinami ve renal ilaç klirensi de etkilenir. Bununla birlikte genellikle hepatik eliminasyonu kompanse etmek için bazı ilaçların renal itrahi artabilir. Sefoperazon hepatik hastalık durumunda bu yolla atılır (9). Ayrıca hepatik disfonksiyonda proteine bağlanmada değişiklikler nedeniyle bazı ilaçların serbest fraksiyonları artar. Bu bazen eliminasyonda artışa neden olabilir.

Kronik Hepatik Yetmezlikte Antibiyotiklerin Farmakokinetiği

b-laktamlar: Duyarlı stafilkokok suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda kullanılan nafsilin diğer birçok b-laktam anti-

biyotiğin aksine primer olarak hepatik yoldan elimine edilir. Uygulanan dozun %42-80'i safraya atılır. Renal yoldan eliminasyon total klirensin yaklaşık %10'u kadardır. Nafsilin plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Ekstrahepatik obstrüksiyonu olan veya sirozlu hastalarda nafsilin sistematik klirensi önemli ölçüde azalmıştır. Yarılanma ömrü uzamış, dağılım hacmi azalmıştır. Nafsilin dozu ciddi karaciğer hastalığı olanlarda özellikle beraberinde renal yetmezlik de varsa ayarlanmalıdır. Mezlosilin karaciğer yetmezliğinde dozu ayarlanması gereken diğer bir b- laktam antibiyotiktir. Mezlosilin dozu şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarı yarıya azaltılmalı veya doz intervalı iki katına çıkarılmalıdır (10).

Makrolid ve azalidler: Eritromisin başlıca a-1 asid glikoproteine bağlanır ve büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir. Eritromisin enzimle sınırlı bağlanma sensitif farmakokinetik özellik gösterir. Bu nedenle hepatik klirens proteine bağlanma derecesi ve hepatoselüler fonksiyona bağlıdır. Sirozlu hastalarda eritromisin serbest fraksiyonu artmış ve hepatik klirensi azalmıştır (11). Klaritromisin aktif metaboliti olan hidroksi klaritromisine metabolize edilir. Şiddetli hepatik yetmezlik metabolit oluşumunu azaltır. Bu durumda ilaç dozunun ayarlanması önerilmez. Terapötik etki için metabolit aktivitesi gerekiyorsa tedavide alternatif bir ajan düşünülmelidir. Sadece şiddetli hepatik yetmezlikte eritromisin ve klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır (12). Sirozlu hastalarda azitromisin farmakokinetik özelliklerindeki değişiklik sadece yarılanma ömründe hafif artış şeklindedir. Hepatik disfonksiyonda doz ayarlanması önerilmez (13).

Sefalosporinler: Sirozlu hastalarda sefalosporinlerin farmakokinetiği ile ilgili az sayıda araştırma vardır. Sefalotin klirensinde azalma, sefazolinin proteine bağlanmasında azalma saptanmıştır (14). Seftriakson ve sefoperazon esas olarak karaciğerden atılır. Seftriakson proteine yüksek oranda bağlanır ve %30-60 oranında biliyer yoldan atılır (15). Karaciğer hastalığı olan hastalarda seftriakson dozunun ayarlanması beraberinde renal disfonksiyon yoksa gerekli değildir. Fakat sirozlu hastalarda daha düşük dozda efektif düzeyler elde edilebilir. Hepatik disfonksiyonu olan hastalarda sefotaksim klirensi azalır ve yarılanma ömrü uzar. İlacın aktif metaboliti olan dezasetil sefotaksim de düzeyi düşer. Artmış sefotaksim konsantrasyonu azalmış metabolit konsantrasyonunu kompanse ettiğinden klinik etkide herhangi bir değişiklik olmaz, dolayısıyla doz ayarlaması gerekli değildir (4).

Klindamisin: Karaciğerde N-metil klindamisin ve klindamisin sülfoksida metabolize edilir. Bunlar safra ve idrarla atılır. Klindamisin enzimle sınırlı bağlanma sensitif özellik gösterir. Çünkü büyük ölçüde (%95) a-1 asid glikoproteine bağlanır. Hepatik hastalığın daha hafif formuna sahip hastalarda klindamisin eliminasyonu azalır; fakat ilaç birikimi ve toksisitesi oluşmaz. Şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda klindamisin klirensi önemli ölçüde azalır, yarılanma ömrü uzar (16). Bu hastalar akümülyasyon ve toksisite için risk altındadır; serum konsantrasyonu ve MIC temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

Streptograminler: Atılım primer olarak karaciğerden olduğundan ciddi hepatik yetmezlikte dozunu azaltmak gerekebilir. Spesifik doz şeması mevcut değildir. Doz gerçek vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Antibiyotiğin hiçbir komponenti yüksek oranda proteine bağlanmadığı için serum albümin sevi-

yesinin düşük olduğu durumlarda doz ayarlamaya gerek yoktur (17).

Fluorokinolonlar: Hepatik yetmezlikli hastalarda fluoro-kinolonların atılım özelliklerini değerlendiren veriler sınırlıdır. Yeni kinolonlar değişen oranlarda karaciğerde konjugasyon, karboksilasyon, hidroksilasyon ve metilasyona uğrar. En fazla pefloksasin, enoksasin, difloksasin karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliğinde bunların dozları ayarlanmalıdır. Sirozlu hastalarda yarılanma ömürleri uzar. Sistemik klirensleri ve dağılım volümleri azalır. Asiti olan sirotik hastalarda pefloksasinin tek doz kullanımı önerilmektedir. Fleroksasinin sirozlu hastalarda sistemik ve renal klirensi azalır, sürekli terapötik konsantrasyon için dozu %50 azaltılmalıdır (18). Siprofloksasin ve norfloksasin farmakokinetiği sirozlu hastalarda minimal etkilenmektedir (19). Bu nedenle doz ayarlanmasına son dönem hepatik yetmezlik dışında gerek yoktur. Ofloksasinin sistemik klirensi, primer olarak renal yoldan elimine edilmesine rağmen, sirozlu hastalarda artar. Serum pik konsantrasyonu ve yarılanma ömrü uzar, sistemik ve renal klirens azalır. İlacın hepatik yetmezlikte sistemik klirensinin azalma nedeni muhtemelen azalmış tubuler sekresyondur (20).

Kloramfenikol: Toksikitesi serum ilaç konsantrasyonu ve ilaca maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Hepatik disfonksiyonun neden olduğu farmakokinetik değişiklikleri bilmek yan etkilerin oluşumunu önlemek için gereklidir. Kloramfenikol hepatik glukuronil transferaz tarafından bir monoglikozamid konjugatına geniş ölçüde metabolize edilir ve daha sonra böbrekten atılır. İdrarla değişmeden atılan miktar %5-10 kadardır. Plazma proteinlerine orta derecede bağlanır. Serbest fraksiyon oranı %40'dır. Sirozlu hastalarda kloramfenikolün yarılanma ömrü iki kat artar. Akut hepatit, idiyopatik portal hipertansiyon veya ekstrahepatik obstrüksiyonda yarılanma ömrü artar. Sirotik hastalarda kloramfenikolün sistemik klirensinde de azalma olur. Dağılım hacmi, portal hipertansiyon, portal ven obstrüksiyonu, Budd-Chiari sendromu, akut hepatit veya sirozlularda önemli ölçüde azalır. Asit ve sarılığın veya ikisinin birden varlığı kloramfenikol toksisitesini artırır. Bu nedenle hepatik yetmezliği olan hastalarda kloramfenikolün daha düşük dozda kullanımı ve belli düzeyde serum konsantrasyonu (5-20 mg/ml) sağlayacak şekilde terapötik ilaç monitörizasyonu esastır (21).

Tetrasiklinler: Tüm tetrasiklinler serum düzeyinin 5-20 katına kadar safrada konsantre olur. Tetrasiklinler endojen nitrojen yükünü azaltmak için karaciğer metabolizmasında gerekli olan proteinlere katabolik bir etki gösterir (doksisisiklin hariç). Tetrasiklinlerin hepatik yetmezlikte serum konsantrasyonlarında artış gösterilmemiştir. Ancak doğalarındaki bu hepatik hasarlayıcı etki nedeniyle hepatik yetmezliği olan hastalarda tetrasiklinler gerektiğinde sıkı takip altında kullanılmalı, mümkünse doksisisiklin tercih edilmelidir (22).

Rifampisin: Rifampisinin hepatik mikrozomal enzimler ve safrada satürabl bir süreç tarafından dezasetil rifampisine metabolize edilir. Bu metabolit daha sonra idrarla atılır. İlaç plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır. Sirozlu hastalarda rifampisin serum konsantrasyonu artar, yarılanma ömrü uzar. Bu nedenle hepatik disfonksiyon durumunda karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir. Hepatik yetmezlikte bu ilaç için kesin bir doz önerisi bulunmamakla birlikte; düşük dozda düşük C_{max}/MIC oranı elde edileceğinden şiddetli karaciğer

yetmezliği olan hastalarda doz normal tutulmalı ancak interval uzatılmalıdır. Serum ilaç konsantrasyonu yakından takip edilmelidir (23).

INH: Karaciğerde *N*-asetil transferaz enzimi ile asetile edilerek metabolize olur. Eliminasyonunun çoğu hepatik yoldandır. Karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozularsa ilacın kesilmesi önerilir. Karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra ilaç mutlaka gerekli ise tam doz verilmeli ve karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir (23).

Pirazinamid (PZA): Karaciğerde metabolize edilip böbrek yoluyla atılır. Hepatik yetmezlikte ilacın metabolizması etkilenir ve ilaç birikimi olur. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda PZA kontraindikedir.

Metronidazol: Sirozlu hastalarda plazma klirensi azalır. Karaciğer hastalarında sınırlı veri olmakla birlikte farmakokinetik çalışmalar dozun en az %50 azaltılması gerektiğini belirtmektedir (24).

Sonuç olarak kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda antimikrobiyal tedavi planlanırken ilaçların değişen farmakokinetik ve potansiyel toksik etkileri dikkate alınmalı, mümkünse en az toksik ve en etkili antibiyotik kullanılmalıdır. Antibiyotiklerin serum düzeyi monitörize edilmelidir.

Renal Yetmezlikte Antibiyotik Kullanımı

Pek çok antibiyotik başlıca böbrekler yoluyla atılır. İlaç atılımında küçük de olsa bir azalma serumda antibiyotik düzeylerinin artmasına ve toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda antibiyotiklerin farmakokinetik özelliklerinin iyi bilinerek dozları uygun serum düzeyleri sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Renal yetmezlikte ilacın plazma ve doku düzeyleri şu faktörler tarafından etkilenir (25-27): a) absorpsiyon miktarı ve hızı, b) dağılım hacmi, c) plazma proteinlerine bağlanma derecesi, d) metabolizma hızı, e) ekskresyon hızı.

Renal yetmezlik düzeyini tayin etmede kreatinin klirensi (Cl_{cr}) kullanılır, birimi ml/dakika'dır. Güvenilir olarak hesaplanması için 24 saatlik idrarın toplanması, idrar ve serumdaki kreatinin konsantrasyonunun bilinmesi gereklidir (27,28): $Cl_{cr} = \frac{U_{cr}}{P_{cr}} \times \frac{V}{1440}$ (U_{cr} : idrar kreatinin konsantrasyonu, P_{cr} : plazma kreatinin konsantrasyonu, V : 24 saatlik idrar hacmi). Pratik olarak Cl_{cr} yaş ve vücut ağırlığına göre de hesaplanabilir: $Cl_{cr} = (140 - \text{yaş}) \times \text{ideal vücut ağırlığı (kg)} / 72 \times P_{cr}$. Kadınlarda bu değer 0.85 ile çarpılır. İdeal vücut ağırlığı: Erkek hasta için = $50 + 2.3 \times (\text{boy (cm)} - 152.4) / 2.54$, kadın hasta için = $45.5 + 2.3 \times (\text{boy} - 152.4) / 2.54$.

Pratik formüller renal fonksiyonun hızla değiştiği hastalar için serum klirens hızını yansıtmaz. Bu durumda 24 saatlik idrar toplanıp Cl_{cr} hesaplanmalıdır.

Serum kreatinin değerleri glomerüler filtrasyonun yanı sıra total kas kitlesiyle de orantılı olarak değişir. Bu nedenle total kas kitlesi azalmış çok yaşlı ve düşükün hastalarda serum kreatininini normal çıkabilir. Buna göre hesaplanan Cl_{cr} değeri yüksek olabilir ve hastaya toksik dozda ilaç verilebilir.

Doz ayarlamada önemli bir diğer faktör, ilacın terapötik indeksi, yani tedavi aralığıdır. Terapötik indeksi geniş olan ilaçlar doz ayarlaması gerektirmezken, dar olan ilaçlar için doz ayarı titizlikle yapılmalıdır. Ayrıca terapötik doza ulaşmak için gereken sürenin uzun olduğu ilaçlarda (bu süre ilaç yarılanma ömrünün 4-5 katı kadardır) yükleme dozu gerekir. Renal yet-

Tablo 1. Eliminasyonları Büyük Oranda Karaciğerden Olan, Renal Yetmezlikte Doz Ayarlaması Gerektirmeyen İlaçlar

• Nafsilin	• Tetrasiklinler (doksisisiklin, minosiklin)
• Sefoperazon	• Pefloksasin
• Kloramfenikol	• Enoksasin
• Eritromisin	• INH
• Linkomisin	
• Klindamisin	
• Rifampisin	

Tablo 2. Eliminasyonları Büyük Oranda Böbreklerden Atılım Şeklinde Olan Fakat Nefrotoksik Etkisi Olmayan veya Düşük Olan İlaçlar

A. Sadece ağır renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirenler

• Penisilin G	• Sefotaksim
• Amoksisilin, ampisilin	• Seftizoksim
• Metisilin	• Sefoksitin
• Piperasilin	• Piperasilin
• Sefalotin	• Sefalotin
• Sefamandol	• Sefamandol

B. Böbrek yetmezliği olan tüm olgularda yetmezliğin derecesi ile orantılı şekilde doz ayarlaması gerektiren antibiyotikler

• Karbenisilin	• Moksalaktam
• Tikarsilin	• Polimiksin B
• Sefazolin	• Kolistin
• İmipenem	• Vankomisin
• Aztreonam	• Teikoplanin

Tablo 3. Eliminasyonları Büyük Oranda Böbreklerden Olan Fazla Nefrotoksik İlaçlar

• Aminoglikozidler
• Sefaloridin
• Tetrasiklinler (doksisisiklin ve minosiklin hariç)
• Nitrofurantoin
• Uzun etkili sülfonamidler

mezlikte yükleme dozu normal böbrek fonksiyonu olanlar ile genellikle aynıdır. Doz ayarlaması üç şekilde yapılabilir:

1. Uygulanan doz azaltılabilir. Doz azaltımı için pratik yaklaşım; hastanın kreatinin klirens değerini normal böbrek fonksiyonunun yüzdesi olarak kabul etme esasına dayanır. Normal dozun o kadarlık yüzdesine eşit olan değer hastaya uygulanacak dozu verir.

2. Uygulanan doza dokunmadan doz aralığı uzatılabilir: Renal yetmezlikte doz aralığı=T x normal %Cl /hasta %Cl (T: normal doz aralığı, Cl: klirens).

Tablo 4. Diyaliz Sonrası Ek Doz Uygulamayı Gerektiren Antibiyotikler

• Penisilin G	• Piperasilin
• Ampisilin	• Tikarsilin
• Sefalosporinler	• İmipenem
• Klaritromisin	• Aminoglikozidler
• Vankomisin	• Aztreonam
• Pirazinamid	• Etambutol
• Metronidazol	• INH

3. Hem ilaç dozu hem de doz aralığı değiştirilebilir (terapötik indeksi dar olan hastalarda önerilen yöntemdir).

Kemoterapötikler eliminasyonlarına böbrekten atılım katkısı ve nefrotoksik etkilerinin derecesine göre 3 grupta toplanabilir:

1. Eliminasyonları büyük oranda karaciğerden olan ve renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerektirmeyen ilaçlar (Tablo 1).

2. Eliminasyonları büyük oranda böbreklerden atılım şeklinde olan fakat nefrotoksik etkisi olmayan veya düşük olan ilaçlar, iki alt gruba ayrılır:

a) Sadece ağır renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirenler (Tablo 2).

b) Renal yetmezliği olan tüm olgularda yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde doz ayarlaması gerektirenler (Tablo 2).

3. Eliminasyonları büyük oranda böbreklerden atılım şeklinde olan fazla nefrotoksik ilaçlar (Tablo 3).

Renal yetmezliği olan hastalarda 1. ve 2. grupta ilaçlar tercih edilir. İkinci grup ilaçların dozları kreatinin klirensine göre azaltılır. Üçüncü grup ilaçların ise renal yetmezlikte kullanılmaları önerilmez.

Antibiyotiklerin çoğu hemodiyalizle uzaklaştırıldığından diyaliz sonrası ek bir doza gerek duyulur. Diyaliz 72-96 saat aralarla yapıldığı için olağan dozun her bir diyaliz seansından sonra verilmesi 72-96 saatlik intervale yapılan bir uygulama demektir. Bu hastalarda ilaç dozunun yeterliliğini saptama açısından ilacın serum düzeyi izlenmelidir (29,30) (Tablo 4).

Kaynaklar

1. Uzun Ö, Akalın HE. Karaciğer yetmezliği ve antibiyotik kullanımı. In: Akalın HE, ed. *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*. Ankara: Feryal Matbaası, 1994:349-53
2. Drusano GL. Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:289-97
3. Jürg R. Prescribing in liver disease. *J Hepatol* 1997;26 (Suppl 1):36-40
4. Millan RJ, Tschida SJ, Zaske DE. Effects of hepatic dysfunction on antimicrobial agents. In: Cunha BA, ed. *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*. New York: Marcel Dekker, 1998: 761-77
5. Zaske DE, Clarens DM. Pharmacokinetic alterations. In: Weigelt J, Lewis F, eds. *Surgical Critical Care*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 114
6. Huet PM, Villeneuve JP. Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3:913-8

7. Ohkubo H, Okuda K, Lida S, Ohniski K, Ikawa S, Makino I. Role of portal and splenic vein shunts and impaired hepatic extraction in the elevated serum bile acids in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;86: 514-20
8. Watkins PG. Role of cytochrom P450 in drug metabolism and hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 1990;10:235
9. Boscia JA, Korzeniowski OM, Snepar R, et al. Cefoperazone pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:385-9
10. Meyers BR, Srulevitch ES, Sacks HS, Hirshman SZ, Worner TM, Wormser GP, Jacobson J. Pharmacokinetics of mezlocillin in patients with hepatobiliary dysfunction. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:709-13
11. Barre J, Mallot A, Rosenbaum J, et al. Pharmacokinetics of erythromycin in patients with severe cirrhosis. Perspective influence of decreased serum binding and impaired liver metabolic capacity. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:753-7
12. Chu S, Granneman GR, Pichotta PJ, et al. Effect of moderate or severe hepatic impairment on claritromycin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1993;33:480-5
13. Mazzei T, Surrenti C, Novelli A, et al. Pharmacokinetics of azitromycin in patients with impaired hepatic function. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):57-63
14. Ohashi K, Tsunoo M, Tsuneoka K. Pharmacokinetics and binding of cefazolin and cephalotin in patients with cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 1986;17:347-51
15. Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:247-64
16. Eng RHK, Gorski S, Person A, et al. Clindamycin elimination in patients with liver disease. *J Antimicrob Chemother* 1981;8:277-81
17. Rybak MJ, Aeschlimann JR. Streptogramins. In: Yu VL, Merigan TC Jr, Barriere SL, eds. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:963-72
18. Blovin RA, Hameli BA, Smith DA, et al. Fleroxacin pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:632-8
19. Frost RW, Lettieri JT, Krol G, et al. The effect of cirrhosis on the steady-state pharmacokinetics of oral ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:608-16
20. Orlando R, Sawadogo A, Miglioli PA, et al. Oral disposition kinetics of ofloxacin in patients with compensated liver cirrhosis. *Chemotherapy* 1992;38:1-6
21. Standiford HC. Tetracyclines and chloramphenicol. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:306-17
22. Perdue BE, Standiford HC. Tetracyclines. In: Yu VL, Merigan TC Jr, Barriere SL, eds. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:981-95
23. Peloquin CA. Antituberculosis drugs: pharmacokinetics. In: Heifets LB, ed. *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterium Infections*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:59-122
24. Lau AH, Evans R, Chang CW, et al. Pharmacokinetics of metronidazole in patients with alcoholic liver disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1662-4
25. St Peter WL, Redi-Kill KA, Halstenson CE. Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patient with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:169-210
26. Gibson TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. *Am J Kidney Dis* 1986;8:7-17
27. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 1. Cilt. 8. baskı. Ankara: Feryal Matbaası, 1998:198-200
28. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 29th ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy, Inc., 1999
29. Lee CS, Marbury TC. Drug therapy in patients undergoing haemodialysis: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:42-66
30. Akova M. Renal yetmezlik ve antibiyotik kullanımı. In: Akalın HE, ed. *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*. Ankara: Feryal Matbaası, 1994:338-48.