

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Akut böbrek yetmezliği, renal fonksiyonların günlerce süren bir dönem içerisinde kötüleşmesi sonucunda; azotlu maddelerin vücuttan atılımı, sıvıların muhafazası ve elektrolit dengelemesinde böbreğin yetersiz kalması ile karakterize bir durumdur. Akut böbrek yetmezliği genellikle reversibl olmasına rağmen, hastaneler böbrek bozukluğu ile başvuran hastaların %7 sinde kadarında mortalite görülmüş; %50-80 civarında ise multi organ bozukluğu veya akut respiratuvar sıkıntı sendromu olgularına rastlanmıştır.¹ İleri düzeydeki böbrek replasmanı tedavisi teknolojilerden dolayı bu oranlar artmaktadır.

Etiyoloji

Renal yetmezliğin fizyolojik nedenleri (Tablo 3.1) pre-renal (vakaların %70'i)², intrinsek renal (%25 civarı) ve post-renal (<%5) olarak sınıflandırılabilir. Akut böbrek yetmezliğinin ilaçla bağımlı nedenleri Tablo 3.2'de verilmiştir. Acil bakım ünitesinde, akut tübüler nekroz (ATN) olguların çoğunun sebebini oluşturur.

ATN terimi sık sık akut renal yetmezlikle aynı anlamda kullanılmaktadır fakat aslında tam olarak tübüler epitelial hücrelerdeki nekrozu tanımlamaktadır. Renal iskeminin bir parçası veya nefrotoksik bir yarayla ortaya çıkabilir. ATN, burada reversibl akut intrinsek renal yetmezliği tanımlamada kullanılacaktır.

Akut Böbrek Yetmezliği, oligüri (<400ml idrar günlük veya <0.5 ml/kg/sa) ve non-oligüri (>400ml idrar günlük veya >0.5 ml/kg/sa) şeklinde olabilir. Oligüri vakalarının sadece %50'sinde meydana

gelir; non-oligürik böbrek yetmezliği muhtemelen daha az şiddetli bir böbrek hasarı yanıtılarak daha iyi bir prognoza imkan tanır.

ATN Patofizyolojisi

ATN renal yetmezliğin bir intrinsek nedeni olarak sınıflandırılırken aslında prerenal yetmezliğin bir devamı şeklindedir, her ikisi de renal hipoperfüzyonun belirtilerini oluşturur. ATN'nin patofizyolojisi 4 başlık altında özetlenebilir:

1. Yetersiz renal perfüzyon: vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerin dengesizliğinin (prostaglandinler, nitrik oksit vs.) neden olduğu bir intrarenal vazokonstriksiyon vardır.
2. Tübüler epitelial hücre hasarı: İskemi epitelial hücrelerin ölümüne neden olur ve bu hücreler tübüler lümen içerisine kabuk gibi düşerler.
3. Renal tübüllerin nekrotik hücrelerce tıkanması: Lümendeki hücreler, glomerüller filtrasyon hızını azaltan intraluminal basınç artışına neden olurlar
4. Epitelial hücre onarımı ve rejenerasyonu: Yapının ve işlevin tam dönüşümü gerçekleşir.

ATN patofizyolojisinin ilerleyişini anlamak yeni ilaç terapilerinin keşfinde yol gösterici olacaktır. (Tablo 3.3)

Tablo 3.1 Böbrek Yetmezliğinin Fizyolojik Nedenleri

Pre-renal nedenler:	Renal kan akışındaki azalma:	Sonrasında Şok (Hipotansiyon) oluşan; <ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemi (Hemoraji, yanıklar, kısıma, diyare, diürezis, ateş) • Sepsis • Kalp yetmezliği Anafilaksi Hepatorenal sendrom Aort, kalp veya safra ameliyatları sonrası
	Artan üre üretimi (Üremide azalan atılımla kombine şekilde:	Gastrointestinal Hemoraj Doku hasarı İlaçlar
İnrensik renal nedenler:	Geniş renal damarlar:	Renal arter veya ven trombozu Renal arter stenozu Diyabetik arteriyel sıkışma
	Küçük renal damarlar ve glomerül :	Glomerülonefrit Sistemik vaskülit (sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, wegner's sendromu, goodpasture sendromu) Hemolitik üremik sendrom
	Tübulo-interstisyel	Akut tübüler nekroz <ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoksinler (ilaçlar, x-ray kontrast ortam, kurşun, cıva, pestisidler, venomlar) • İskemi - yukarıdaki renal kan akışını azaltan nedenler Akut kortikal nekroz Akut interstisyel nefrit Piyelonefrit
Postrenal nedenler:	Renal tübüllerde tıkanma	Kristaluri Rabdomiyolizis Miyeloma proteinleri
	Bilateral üreterik obstrüksiyon	Böbrek taşları Böbrek tümörü Kan pıhtısı Retroperitoneal fibrozis Karsinoma
	Mesane çıkışı obstrüksiyonu	Prostatik hipertrofi Prostat veya serviks karsinomu Üretral stenoz

Tablo 3.2 Böbrek Yetmezliğinin İlaça Bağlı Nedenleri

<p>Prerenal nedenler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renal kan akımında azalma: ACE inhibitörleri, amfoterisin B, siklosporin, diüretikler, interlekin-2, NSAİ ilaçlar, takrolimus • Ürün oluşumunda artma : steroidler, tetrasiklinler <p>Renal nedenler</p> <p>Glomerüller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerülonefrit, nefrotik sendrom: altın, penisilamin • Hemolitik üremik sendrom : kokain, siklosporin, mitomisin, kinin, takrolimus <p>Tübülo-çatlağa ait</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut tübül nekroz: aminoglukozidler, amfoterisin B; sefalosporinler; sisplatin, siklosporin, foskarnet, intravenöz immunoglobulin, metotreksat, parasetamol, pentamidin • Rabdomiyozis: kokain, ecstasy, etanol, anifetamin, klofibrat, statinler, teofilin • Akut intersitsiyel nefrit: Allopurinol, sefalosporinler, sifloksazin, frusemit, NSAİ ilaçlar, penisilin, fenitoin, rifampisin, salisilatlar, sulfonamidler, • Nefrojenik diabetes insipidus : lityum <p>Postrenal nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kristaluri : Asiklovir, Metotreksat, sulfonamidler, askorbik asit (kalsiyum oksalat), etilen glikol (kalsiyum oksalat), tiyazidler(ürat) • Taş formları : Magnezyum trisilikat (silikat taşı), asetozolamin(kalsiyum fosfat) • Tromboz : Antikoagülanlar, tranexamic asit • Retroperitoneal fibrozis : metildopa, metiserjil

1. Yetersiz renal perfüzyon: vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon faktörlerindeki bir dengesizlik nedeni, infra-renal vazokonstriksiyon dur.
2. Tübül epitelial hücre yaralanması: iske mi, tübül lümene kayan epitelial hücrelerin ölümüne neden olur
3. Nekrotik hücreler ile renal tübüllerin obstrüksiyonu: lümen içindeki hücreler intraluminal basınçta artışa neden olur, bu da sonradan glomerüller filtrasyon oranını(GFD) düşürür.
4. Epitelial hücre onarımı ve rejenerasyonu: yapının geri dönmesini tamamlar ve fonksiyonları oluşturur.

ATN'nin patofizyolojisini ileri düzeyde anlamak yeni ilaç tedavilerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir (Tablo 3.3) e bakınız

Tablo 3.3 Akut Tubüler Nekroz Tetkiki İlaç Terapileri

Renal Vazodilatörler

- Düşük doz dopamin : renal arteriyolleri gevşeterek renal kan akımını artırır.
- Kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin vb.): Vazokonstriksiyona yardım eden intraselüler kalsiyum birikimini engeller.
- Natriürotik peptidler (arteriyel natriüretik peptid, tirodilatin vs.): Direkt vazodilatör etki
- Endotelin antagonistleri / anti - endotel antikorlar : Böbrek damar sisteminde endotelinin vazokonstriktör etkisini engeller.

Epitelial Hücre Hasarının ve Tubüler Obstrüksiyonun Azaltılması

- Çevrim diüretikleri (Frusemid, bumetanid, vs.) : İdrar akımını artırarak tübüler tıkanmayı azaltır. Ayrıca çözünür maddelerin transportuna engel olarak epitelial hücre enerjisini ve oksijen ihtiyacını azaltabilir.
- Mannitol : Epitelial hücre şişkinliği giderilerek ve idrar akımı artırılarak tübüler tıkanmalar azaltılabilir.
- Serbest radikal temizleyicileri : Toksik oksijen serbest radikallerini ayırırlar.
- Mg ATP Cl2 : İskemik hasara karşı koruma potansiyeli olan magnezyum ve ATP içerikli kombinasyonlar. İskemi tübüler hücrelerdeki ATP yıkımını, renal arteriyollerde büzülmeyle neden olan ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olan ürünleri uyarır.
- RGD (Arg-gly-asp) peptidleri : Epitel hücrelerin tübüller içinde agregasyonunu engelleyen sentetik peptidler

İyileşmeyi Arttırmak

- Büyüme Faktörleri (epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü): Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda böbrek iyileşmelerini hızlandırdığı görülmüştür.
- ICAM- 1 monoklonal antikorlar: Endotelial hücrelerde, intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM- 1) hücreye lökosit adezyonunu teşvik edici rol oynar. ICAM-1'e karşı antikorlar lökosit aktivasyonunu ve reperfüzyon sırasında alınımı inhibe edebilirler

Prezantasyon

Akut renal yetmezliğin klinik işaretleri sebep olan hastalık süreci ile ilişkilendirilir; anahtar biyokimyasal özellikler;

- Artan plazma üresi ve kreatini
- Artan plazma potasyumu
- Metabolik asidoz
- Sodyum ve su tutulumu

Yoğun bakım ünitelerinde akut böbrek yetmezliği tedavisinde ilk aşama kaynağının volüm azalması ve hipotansiyona (prerenal) bağlı olup olmadığının belirlenmesidir. Boşaltıma bağlı ve biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması genellikle bu ayrımın yapılabilmesi için yeterlidir. (Tablo 3.4) Önceleri volüm kaybı ve diğer prerenal sebepler değerlendirilmeden yapıldı, şimdilerde tetkikler intrinsek renal hastalık ve böbrekteki obstrüktif hasar nedenlerine göre irdelenir.

ATN'nin Klinik Seyri

Oligüri Evresi

Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) bir problemden ötürü böbreklerde az idrar oluşturulmasıdır. Hasarlı tübüller sodyum atılımını veya idrar yoğunlaştırmasını tam anlamıyla yapamadıklarından oluşturulan idrarda sodyum nispeten daha fazladır ve plazmayla benzer osmolariteye sahiptir. Filtrasyon yeterli olmadığından plazma üre ve kreatin konsantrasyonları artar. Bu evre tipik olarak 2 ila 20 gün kadar sürer. Ancak evre kısaysa veya non-oligürik renal yetmezlik varsa prognoz daha iyidir.

Diüretik Evre

Diürezisin başlangıcı böbrek iyileşmesinden önce gerçekleşir. Filtrasyondaki gelişmeden ötürü idrar oluşumunda bir artış vardır fakat tübüler hücreler işlevlerini tam olarak yerine getiremezler. Böbreğin toplama ve geri emme kapasitesi halen

Tablo 3.4 Akut Renal Yetmezliğin Volüm Kaybı Ve Diğer Nedenleri Arasındaki Ayrım

Parametreler	Volüm Azalması (prerenal yetmezlik)	Renal yetmezliğin diğer nedenleri
İdrar osmolaritesi (mosmol/kg)	>500 (uygun konsantrasyon)	<400 (seyreltik)
Üriner sodyum (mmol/l)	<20 (uygun koşul)	>40 (yüksek sodyum kaybı)
Üriner : plazma üre oranı	>8 (yeterli boşaltım)	<5
Üriner : plazma kreatin oranı	>40 (yeterli boşaltım)	<20

Normal değerler ve tanımlamalar

Plazma osmolaritesi	275 - 290 mosmol/kg
İdrar osmolaritesi	>600 mosmol/kg
İdrar çıkışı	0.5-2 ml/kg/sa
Anüri	>50 ml günlük idrar
Düğürlü	>400ml günlük idrar

düzelmemiştir, bu da elektrolit kaybına ve idrar hacminde artışa neden olur. Bu evre genellikle birkaç gün sürer.

İyileşme Evresi

Renal fonksiyonların iyileşme zamanı haftalar hatta aylarca süren büyük değişiklikler gösterir.

Akut Renal Yetmezlikte Tedavi

Volüm Azalması

Volüm azalmasından şüpheleniliyorsa bir *fluid challenge* verilmelidir. Prerenal yetmezlik, renal kan akımının düzeltilmesinin ardından birkaç saat içerisinde tersine döner. Bu gibi vakalarda diüretiklerden kaçınılmalıdır.

Replasman sıvısını seçmek, sıvı kaybının kaynağına dayandırılmalıdır. Örneğin plazma kaybı vakalarında %0.9'luk sodyum klorit, jelatin veya esterleşmiş nişasta kullanılabilirken hemoraji durumlarında kırmızı kan hücreleri kullanılmalıdır. 200 ml fluid challenge hızlıca verilir ve kardiyak verimlilik (arteriyel basınç açısından) ve idrar verimliliği değerlendirilir. Bu işlem uygun volüm dolgunluğuna ulaşılan kadar tekrarlanır.

Başlangıç Safhasındaki ATN'un Engellenmesi

ATN 'dan kaçınmak için gerekli ölçümlerin alınması önemlidir çünkü bir kere oluştuğu zaman etkin bir tedavisi yoktur.

- Hemodinamiklerin etkin bir şekilde ölçümü intravasküler volümün ve renal perfüzyonun optimize edilmesini sağlayacaktır.
- Temelde yatan nedenlerin tedavisi(örn. septik şok)
- Mümkünse nefrotoksik ilaçlarda kaçınmak

Düşük doz dopamin, çevrim diüretikleri ve mannitolün hepsi profilaktik olarak kullanılmaktadır fakat in vivo koşullarda hiçbirinin sürekli olarak koruyucu etkisi gösterilmemiştir. Bu ajanların Zararlı etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Frusemid diğer nefrotoksiklerin etkisini artırabileceği gibi yüksek dozlarda mannitol akut renal yetmezliğe neden olabilir. Dopamin barsak motilitesini azaltıp, permeabilitesini artırabilir; hipotalamik hipofiz eksenini etkileyerek solunum depresyonuna ve taşiaritmilere neden olabilir.

ATN Yönetimi

Erken Oligürük Evre

Dopamin, mannitol ve çevrim diüretikleri, her zaman oligürüki non-oligürük bir duruma çevirebilmesi için kullanılmışlardır. Her ne kadar bu işlemin non-oligürük renal yetmezliğin mortalite faydalarına dönüştüğü bilinmese de. Bununla birlikte bu müdahaleler hayvan modellerinde etkili bulunmuş, insanlar üzerinde sürekli olarak yapılan deneylerde yararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Kullanımlarındaki gerekçe ise sıvı balansı kolaylaştırmadaki kapasitelerine dayanmaktadır.

Düşük doz dopamin; Düşük dozla, dopamin -1 reseptörleri üzerinde selektif etkili dozdan (0.5-2.5 µg/kg/dk) β_1 adrenoseptör etkilere sahip daha yüksek bir doza(2-5 gr/kg/dk) kadar bir alan çeşitliliği anlatılmak istenmektedir.

Mannitol; Mannitol non-oligürükiye dönüştürme amacı ile kullanılıyorsa;

- 200 mg/kg (veya 1 ml/kg) %20'lik mannitol 3-5 dakikalık sürede verilir
- İlerleyen 2-3 saat süresince >30-50 ml/saat'lik bir idrar çıkışı hedefi (diürezis başlangıcı yaklaşık 1 saat) Eğer idrar çıkışı <30-50 ml/sa ise doz tekrarlanabilir.
- Böbrek hasarı olan hastalarda tavsiye edilen maksimal doz 50-100 gr (veya 1 gr/kg)
- Mannitol özellikle ART, ikinci olarak da rabdomiyoliz için yararlıdır.

Frusemid; Frusemid non-oligürükiye dönüştürme amacı ile kullanılıyorsa;

- 1 saat süresince 250 mg intravenöz olarak verilir.
- Bir sonraki saat için idrar çıkış hedefi >30-50 ml/sa (Diürezis başlangıcı 5 dakikadır.)Eğer idrar çıkışı <30-50 ml/sa ise 2 saat boyunca bir 500 mg doz daha verilir.
- Tavsiye edilen maksimum günlük doz 1.5 mg

- Otofoksisiteden kaçınmak için maksimum infüzyon hızı 4mg/dk'dır.
- İdrar çıkışı 2 mg/saat ve 50 mg/saat arasındaki sürekli frusemid infüzyonu ile sürdürülebilir.

Akut renal yetmezlik komplikasyonlarının oluşabileceği düşünülmeli ve böbrek fonksiyonlarının spontan iyileşme başlayana kadar destekleyici önlemler alınmalıdır. Hayatı tehdit edici potansiyele sahip olan aşırı volüm yüklemesinin ve hiperkalemimin öncelikle değerlendirilmesi gerekir.

Aşırı volüm yüklemesi ; Erken oligürük evrede, pulmoner ödem ve kardiyak yetmezlikle kendini gösterebilen aşırı sıvı yüklemesi ortaya çıkabilir. Sıvı girişi, yavaş kayıpları takip edebilmek ve istenilen sıvı dengesine ulaşabilmek için ayarlanmalıdır. Sıvı durumu; fiziksel tetkikler, invazif monitörizasyon ve göğüs radyolojisi ile değerlendirilir. Diüretik tedaviye cevap niteliğindeki aşırı sıvı yüklemesindeki yetersizlik, renal yetmezlik tedavisine başvurma gerekliliğinin bir göstergesidir.

Hiperkalemi; Potasyum alınıcı (ilaçlar, sıvı, besin) izlenmelidir ve eğer hasta non oligürükse potasyum düzeyindeki hafif artışlar çevrim diüretikleri ile kontrol altında tutulabilir. Metabolik asidoz potasyumun hücre dışına hareketini sınırlayarak ederek hiperkalemiyi açığa çıkarır. Eğer serum potasyum düzeyi 6.5 mmol/l'den büyükse ve/veya EKG değişimleri mevcutsa normalde uygulanan acil durum tedbirleri şunlardır:

- %10'luk (10 ml; 6.8 mmol) kalsiyum klorit 2 dk boyunca verilir (potasyumun kalp üzerindeki etkilerini antogonize etmek için)
- 10-15 ünite çözünebilir insülin, 50 ml %50'lik dekstroz çözeltisi içinde 5 - 15 dakika süresince verilir. (potasyumun hücre içine hareketi için)
- Asidozisin düzeltilmesi
- Renal replasman tedavisi

Metabolik asidoz; Akut renal yetmezlik genellikle metabolik asidozla birlikte görülür çünkü böbrekler hidrojen iyonlarını vücuttan atmada

başarısızdır. Eğer kan pH'ı 7.2'den düşük ise veya serum bikarbonat 15 mmol/l'den az ise, intravenöz yoldan bikarbonat (50-100 mmol) verilebilir, örneğin 50-100 ml %8.4 (1mmol/ml) infüzyonun 1 saat süresince verilmesi.

Yerleşik ATN

Renal Replasman Tedavisi; Renal replasman tedavisini başlamak için kesin endikasyonlar çeşitlilik göstermektedir fakat eğer yukarıdaki komplikasyonların herhangi birinin kontrol altına alınmasında güçlük yaşıyorsa genellikle bu müdahaleler kaçınılmazdır. Biyokimyasal parametreler: plazma üre>30-50 mmol/l; plazma kreatin>700 mol/l; bikarbonat<12 mmol/l ve potasyum>6,5mmol/l

Enfeksiyon Sepsis, akut renal yetmezlikte en belirgin ölüm nedenidir. Enfeksiyonun engellenmesi amacıyla yanı başında tedavi, çapraz enfeksiyonun önlenmesi ve ağız bakımı konusunda çaba sarf edilmelidir.

Beslenme; Akut renal yetmezliği olan hastalar hiperkataboliktir. Bilindiği üzere besin desteği sayesinde katabolizmadan kaçınmak için yeterli kalorinin tedariki hedeflenir, örneğin günlük 30-40 kcal/kg ve üre üretimini minimize edilmesi. Modern yoğun bakım ünitelerinde barsak yoluyla beslenme yoluna gidilerek, bu tip hastalarda katabolizmadan beslenme yoluyla kaçınılamayacağı tanısıyla daha düşük kalorili hedefler olduğu kabul edilir.

Kanama; Artan plazma üresi, trombosit üretiminde azalma, agregasyon ve Faktör VIII üretimindeki azalma ile yakından ilişkilidir. Üremide kanamayı azaltma stratejileri şunları kapsar;

- Devamlı renal replasman yoluyla üreminin daha iyi kontrol altına alınması
- Hemotokrit değerini %30'dan yukarıda tutabilmek için kan transfüzyonu
- İntravenöz infüzyon şeklinde 0.3 ünite/kg desmopresin (etki 8 saat sürer)

- Konjuge estrojenler günlük 0.6 mg/kg dozda 5 güne kadar (etki 14 gün sürer)
- Kriopresipitat

Diüretik Evre

Tübüler fonksiyonların hasar gördüğü andan itibaren aşırı su ve elektrolit (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum) kaybı olmuş olabilir ve dikkatler bu kayıpları düzeltmek üzerine yoğunlaşmalıdır

Akut Renal Yetmezlikte İlaç Yürütülmesi

ARY sırasında ilaç yapısında meydana gelen değişiklikler ilaç dozağı açısından birkaç öneme sahiptir

Biyoyararlanım

Oral yolla kullanılan ilaçların biyoyararlanımları (i)gastrointestinal bölgede ki hipoproteinemik ödem veya (ii) üremik nöropatiye bağılı olarak gelişen azalmış gastrik motilite sonucunda potansiyel olarak azalabilir.

Dağılım

Protein bağlanması; Asidik ilaçların proteine bağlanmasında belirtilen etkenlere bağılı olarak azalma görüldür; (i) üremi, kritik hastalıklar ve zayıf beslenmeye bağılı olarak albumin konsantrasyonundaki azalma, (ii) Albumindeki konformasyonel farklılaşmadan ötürü bağlanmadaki değişen affinite (iii) albuminin bağlanma bölgeleri için yarışan endojen organik asitlerin (billuribin, serbest yağ asitleri vs.) birikimi.

Bir ilacın farmakolojik etkilerini gösterdiği derecesi hedef dokulara dağıtılmaya hazır serbest ilacın miktarına bağılıdır. Bu nedenle protein bağlanmasındaki bir azalma ilacın serbest kısımlarında ve dağılımdaki hacminde artışa neden olacak ve bunun sonucu olarak da ilacın verilen dozundaki veya ölçülen plazma seviyesindeki farmakolojik aktivitesinde bir artış meydana gelecektir. %80'in üzerinde protein- bağılı ilaçlarda, proteine bağlanma etkileri klinik olarak daha fazla

önem taşıma eğilimindedir

Hipoalbuminemik hastalarda fenitoin seviyeleri ölçülürken, bağılı olmayan serbest ilaç seviyesini belirlemek veya azalan protein bağlanmasını hesaplamak için total fenitoin seviyesinde bir düzeltme yapmak önemlidir

Değiştirilmiş dokuya bağlanma; Üremide endojen bileşiklerin birikimi ilaçların dokuya daha az bağlanmalarına yol açabilir. Yüksek oranda dokuya bağlanan ilaçlar, digoksin gibi, azalmış bir dağılım hacmine sahiptirler ve bu nedenle daha düşük seviyelerde yüklenme dozlarına ihtiyaç duyulur.

Değişmiş vücut kompartımanları; hastaların hidrasyon durumlarındaki çeşitlilik, başlıca merkezi bölümlerde dağılan ilaçların dağılım hacmini etkileyebilir. Gentamisin ve meropenem bu tip ilaçlardandır.

Eliminasyon

Değiştirilmiş karaciğer metabolizması; üremi, karaciğerde metabolize olan bazı ilaçların klerensini azaltabilen metabolik verimliliği düşürür.

Renal eliminasyon; Bir ilacın eliminasyonu için önemli olan azalmış renal fonksiyonun kapsamı, kullanılan ilacın idrarla değişmeden atılma oranına bağılıdır. Tablo 3.5'te yoğun bakım üniterinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar için bu bilgiler verilmektedir.

Bir ilacın böbrek yoluyla atılım oranı filtrasyon sekresyon ve reabsorpsiyon sürecindeki balansı ile değerlendirilir.

Renal atılım oranı : (filtrasyon oranı + sekresyon oranı)- reabsorpsiyon oranı

Akut böbrek yetmezliğinin seyri süresince ilaç klerensinin bu süreçler tarafından nasıl selektif olarak değiştirildiği tam olarak net değildir. Öncelikle filtrasyonun iyileştiği fakat tübüler fonksiyonlar bozukken tübüler sekresyon tahmin edilemeyeceğini düşünmek akla yatkın olacaktır.

Farmakodinamikler

İlaçlara verilen yanıtta, üremenin klinik sonuçları olarak şu şekillerde değişebilir: (i) kan-beyin bariyerindeki permeabilite değişimlerinden ötürü merkezi etkili ilaçlara artmış hassasiyet; (ii) Digoksine cevabı azaltan ve birçok ilaçta şiddetlendirilebilen hiperkalemi indüksiyonu; ve (iii) iritan ilaçlarla veya antikoagulan kullanımı ile gastrointestinal kanama riskinde artış.

Akut renal yetmezlikte ilaç kullanımı

Doz rejiminin planlanması

İlaç klerensinin yorumu; böbrekler tarafından temizlenen ilaçların dozunu hastaların renal fonksiyon değerlerine dayanarak ayarlamak önemlidir. Kreatin klerensinin (CrCl) bilinmesi glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmemize olanak sağlayacaktır. (Eşitlik 3.1)(Cockroft ve Gault eşitliği)

$$\text{CrCl (erkeklerde)} = 1.23 \times (140 - \text{yaş}) \times \text{IVA} / \text{SrCr} \quad (3.1)$$

$$\text{CrCl (kadınlarda)} = 1.04 \times (140 - \text{yaş}) \times \text{IVA} / \text{SrCr}$$

CrCl: kreatin klerensi (ml/dk)

IVA: ideal vücut ağırlığı (kg)

SrCr: serum kreatini (mol/l)

Akut renal yetmezlik açısından Cockroft ve Gault eşitliğini kullanmadaki tek sınırlama, sadece stabil renal fonksiyonlara uygulanabiliyor olmasıdır. Akut renal yetmezlik veya renal replasman tedavisi süresince serum kreatinin konsantrasyonları nispeten dengeli bir seviyeye ulaşmamış olabilir ve böbrek kapasitesi fonksiyonlarına yansımadan önce farklılık gösterebilir.

Daha doğru bir kreatin düzeyi tanımlanmasında sabit dönemlerde idrar toplama yolu ile yapılabilir (tercihen 24 saat) (Eşitlik 3.2)

$$\text{CrCl} = \text{UV} / \text{Pt} \quad (3.2)$$

U: İdrar kreatin konsantrasyonu (mol/l)

P: Plazma kreatin konsantrasyonu (mol/l)

V: belli bir zaman periyodunda toplanan idrar hacmi (ml)

t: (dk)

Sadece filtrasyon ölçümü ile tahmin edilen ilaç klerensi her zaman doğru olmayabilir çünkü filtrasyondaki ve tübüler fonksiyondaki düşüşler birbirlerine paralel olarak gerçekleşmezler. Maalesef rutin klinik ölçümlerle tübüler fonksiyonları değerlendirmek mümkün değildir. Eğer bir ilaç reabsorpsiyona ve sekresyona uğramadan geçiyorsa işte o zaman renal klerensi kreatin klerensine orantılı olarak tahmin edilebilir.

Yükleme dozu; Bir yükleme dozu verilerek gecikmelere mahal vermeden nispeten dengeli bir seviyeye ulaştırılmalıdır. (Eşitlik 3.3)

$$\text{YD} = \text{Cp} / \text{Vd} \quad (3.3)$$

YD : yükleme dozu (mg)

Cp : hedef plazma konsantrasyonu (mg/ml)

Vd : dağılım hacmi (üremik hastalarda belirlenen bir değer tercih edilir) (l/kg)

İdame doz ; Dozaj düzenlemesi dozaj aralıklarının artırılarak veya doz azaltılarak yapılır. Eşitlik (3.4)⁸ te fraksiyonel doz azalmalarının tahmini için basit bir yöntem sunulmaktadır.

$$\text{Q} = 1 - \text{FUC} \times (1 - \text{CrCl}/120) \quad (3.4)$$

Q : Fraksiyonel Doz Azalması

FUC : İdrarla değişmeden atılan doz fraksiyonu (Tablo 3.5'te yoğun bakım ünitelerinde çoğunlukla kullanılan ilaçların idrarla değişmeden atılan doz oranları verilmektedir.)

İlaç terapisine bağlı olarak elektrolit yüklemesi;

Bazı ilaç preparatları normal dozlarda verildiklerinde yüksek miktarda sodyum yüklemelerine imkan verir. Siprofloksazin, metronidazol, flukonazol gibi %9'luk sodyum klorür içinde formüle edilmiş intravenöz infüzyonlar 1.5 mmol/ml sodyum iyonu

sağlarlar. Efervesan tablet formülasyonları genellikle belirgin bir sodyum içeriğine sahiptirler örn; efervesan ranitidin, potasyum, fosfat veya parasetamol

İlaç terapisine bağlı olarak sıvı yüklemesi;

Ürün ruhsatında öneritenden daha yüksek konsantrasyonlarda central line aracılığıyla

intravenöz infüzyonların verilmesine sık sık ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin yüksek doz ko-trimoksazol N - asetilsistein veya intravenöz immunoglobulinler.

Yoğun Bakımda Verilen İlaçların Protein Bağlanma ve Eliminasyon Yolları

İlaç	Renal yetmezlikteki serbest fraksiyonu (Fu) ^{3,4,7}	Protein bağlanma (1-Fu)(%)	Ana eliminasyon Yolu	İdrarla değişmeden atılan doz oranı (%) ^{5,6,7}	Verilen CrCl'de gereken doz azalması	Notlar
Sedasyon						
Alfentanil	0.08	92	K	<1	X	
Fentanil	0.16	84	K	<8	X	
Morfin	0.65	35	K	<12	✓ <50	AM: morfin 6 glukronid
Fenoperidin	- - -	-	K	düşük	✓ <50	AM: petidin, norpetidin
Midazolam	0.05*	95	K	<1	✓ <50	AM: 1-alfa-hidroksi konjugat
Lorazepam	0.1	90	K	<1	X	
Propofol	0.5	95	K	<0.3	X	
Paraliz						
Atracurium	0.2	80	D	Düşük	X	D=Hofman degradesyonu
Pancuronium	0.93	7	K	40	✓ <10	AM birikimi
Vecuronium	0.7	80	K	10-25	X	
Saksamethonium	-	-	D	Düşük	X	D=plazma esteraz
Kardiyovasküler						
Adrenalin	1.0	0	D,K	-	X	D=MAD,CDMT
Dobutamin	1.0	0	D	-	X	D=CDMT
Dopamin	1.0	0	D	-	X	MAD,CDMT
Dopeksamin	0.3	70	K	10	X	
Millrinon	0.3	70	R	85	✓ <50	

Yoğun Bakımda Verilen İlaçların Protein Bağlanma ve Eliminasyon Yolları

İlaç	Renal yetmezlikteki serbest fraksiyonu (Fu) ^{3,4,7}	Protein bağlanma (1-Fu)(%)	Ana eliminasyon yolu	İdrarla değişmeden atılan doz oranı (%) ^{5,6,7}	Verilen CrCl'de gereken doz azalması	Notlar
Noradrenalin	1,0*	0	D,K	4-16	X	D= MAD,CDMT
Gliseril trinitrat	0	100	K,D	<1	X	D=intravasküler
Nitroprusid	-	-	K	<10	X	
Amiodaron	0,03*	97	K	<1	X	
Digoksin	0,8	20	R,D	76-85	✓ <50	
Nifedipin	0,08	92	K	<10	X	AM
Verapamil	0,13	87	K	<10	X	AM
Atenolol	1,00	0	R,K	<90	✓ <50	
Seliprolol	0,7	30	K	20	✓ <10	
Esmolol	0,45*	55	D	<5	X	D= kirıncı tütre esteraz
Metaprolol	0,88	12	K	0-5	X	
Kabetaol	0,50*	50	K	0-5	X	
Propranolol	0,07*	93	K	<5	X	P-as.t. glikoproteine bağlanır
Hidralazin	0,13	87	K	25	X	
Metildopa	0,84-0,99	1-16	K	20-60	✓ <50	
Kaptopril	0,75	25	R	50-70	✓ <10	
Kignokain	0,40	60	K	<20	X	AM. Asidik idrarda artmış boşaltım
Diüretikler						
Fruzemid	0,05	95	R,K	67	X	
Mannitol	-	-	R	>90	✓ <10	Maks. ARF'de 50-100g/gün

Yoğun Bakımda Verilen İlaçların Protein Bağlanma ve Eliminasyon Yolları

İlaç	Renal yetmezlikteki serbest fraksiyonu (Fu) ^{3,4,7}	Protein bağlanma (1-Fu)(%)	Ana eliminasyon Yolu	İdrarla değişmeden atılan doz oranı (%) ^{5,6,7}	Verilen CrCl'de gereken doz azalması	Notlar
Gastrointestinal bölge						
Sisaprit	0,02	98	K	0,2	X	
Metoklopramid	0,8	20	R,K	20	✓ <20	Toksiste: ekstraprimidal
Dimeprazol	0,005	95	K	<25	X	
Ranitidin	0,9	10	R,K	25-70	✓ <20	
Sukralfat	Na	Na	NA	Na	✓ <10	Alüminyum birikme yapabilir
Antimikrobiyaller						
Penisilinler						
Ampisilin	0,92	8	R,K	30-90	✓ <50	Toksiste: Deride döküntü
Amoksisilin	0,85	15	R,K	50-70	✓ <50	
Benzilpenisilin	0,6	40	R,K	60-85	✓ <50	Toksiste: nörotoksiste
Flukloksazin	0,08	92	K,R	30-65	X	
Sefalosporinler						
Sefuroksim	0,9	10	R	>90	✓ <20	
Sefotaksim	0,62	38	R,K	50-60	✓ <10	
Seftazidim	0,86	14	R,K	60	✓ <50	
Sefnakson	0,18	82	R,K	30-65	X	
Diğerleri						
Amikasin	0,60*-1,0	40	R	95	✓ <50	Konsantrasyonun izlenmesi
Kloramfenikol	0,40	60	K	5-15	X	
Siprofloksazin	0,70	30	R,K,diğer	50-70	✓ <20	Toksiste: karaciğer, pörkonvulsan

Yoğun Bakımda Verilen İlaçların Protein Bağlanma ve Eliminasyon Yolları

İlaç	Renal yetmezlikteki serbest fraksiyonu (Fu) ^{3,4,7}	Protein bağlanma (1-Fu)(%)	Ana eliminasyon Yolu	İdrarda değişmeden atılan doz oranı (%) ^{5,6,7}	Verilen CrCl'de gereken doz azalması	Notlar
Doksisilin	0,12	88	K	33-45	X	Enjeksiyonu onaylı değil
Eritromisin	0,3	70	K	15	✓ <10	
Gentamisin	0,8*-1,0	20	R	90-98	✓ <50	Konsantrasyonun izlenmesi
İmpenem	0,90+	10	R,K	20-70	✓ <50	Toksiste: nörotoksiste
Meropenem	0,98	<2	K	65	✓ <50	
Metronidazol	0,80	20	K	<10	✓ <10	AM gösterir
Piperasilin	0,84	16	R	75-90	✓ <50	
Teikoplanin	0,10*	90	R	40-60	✓ <50	
Vancomisin	0,80+	20	R	90-100	✓ <50	Konsantrasyonun izlenmesi
Tetrasilin	0,35	65	R,K	48-60	✓ <50 kaçınılır	Böbrek yetmezliğini kötüleştirir
Trimetoprim	0,70	30	R	40-70	✓ <50	
Antitüberküloz						
Etambutol	0,70	30	R	75-90	✓ <50	Toksiste: oküler
İzoniazid	1,00	0	K	5-30		
Pirazinamid	0,90	10	K	1-3	X	
Rifampisin	0,20*	80	K	15-30	✓ <10	
<i>Antifungal</i>						
Amfoterisin B	0,04	96	K,D	5	✓ <10	Toksiste: ↓K, ↓Mg, ↓böbrek kan akışı, Kipozomal düşmüş nefrotoksik
Flukonazol	0,88	12	R	70	✓ <50	

Yoğun Bakımda Verilen İlaçların Protein Bağlanma ve Eliminasyon Yolları

İlaç	Renal yetmezlikteki serbest fraksiyonu (Fu) ^{3,4,7}	Protein bağlanma (1-Fu)(%)	Ana eliminasyon Yolu	İdrarla değişmeden atılan doz oranı (%) ^{5,6,7}	Verilen CrCl'de gereken doz azalması	Notlar
<i>Antiviral</i>						
Asiklovir	0,85	15	R,K	40-70	✓ <50	Toksiste: nörotoksik, nefrotoksik
Gansiklovir	0,98*	2	R	95-100	✓ <50	Toksiste: Kemik iliği
<i>Bronkodilatörler</i>						
Salbutamol	Yüksek	Düşük	K	50	X	
Terbutaline	0,80	20	K,R	56	X	
Teofilin	0,50	50	K	7-13	X	
<i>Antikonvülsanlar</i>						
Klonazepam	0,14	86	K	<1	X	
Fentein	0,2-0,3+	70-80	K	<5	X	↓ proteine bağlanma(normalde %90)
Sodyum valproat	0,07	93	K	2-3	X	Serbest konsantrasyon ölçümü
<i>Çeşitli</i>						
Azotoprin	0,70	30	K,R	<2	X	AM: merkaptopürin
Siklosporin	0,10*	90	K	<2	X	Konsantrasyonun izlenmesi
Heparin	0	100	D	0	X	D= intravasküler

S R= renal; K= Karaciğer; D= Diğer(non-renal, non-hepatik yol)

+ Eleme katsayısı

COMT= katekol-O-metiltransferaz

na= uygun değil

*normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda tanımlı

MAO= monoamin oksidaz

AM = aktif metabolit göstergisi

ARF de sedasyon; morfin-6-glukoronit gibi, suda çözünen ilaç metabolitlerinin klerensi renal bozukluk ile beraber azalır. Eğer bir opioid gerekli ise, fentanil veya daha da iyisi alfentanil kullanılır çünkü bunların inaktif metabolitleri karaciğerde en çok temizlenen bileşiklerdendir. Remifentanil, ester yapılı yeni bir opioiddir. Eğer yıkıma eksildiği varsa ek olarak uygulanabilir ama pahalıdır. Midazolamın konjuge metabolitlerinin farmakolojik olarak aktif olduğu bulunmuştur ve renal yetmezlikte birikme yapabilir yani, doz azaltımı gereklidir. Propofol kısa dönem sedasyon için en uygun seçindir.

Referanslar

1. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J V. Acute renal failure. *N Engl J med* 1996; 334: 1448-1460
2. Brady H R, Singer G G. Acute renal failure. *Kancet* 1995; 346: 1533-1540
3. Hardman J G, Kimbrid K E, eds. Goodman Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th edition. New York: McGraw-Hill, 1996
4. Reetze-Bonorden P, Bouler J, Keller E. Drug dosage in the patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24(5): 362-379
5. Speight T M, holford N H G, eds. *Avery's Drug Treatment*. 4th edn. Auckland: Adis international Ltd, 1997.
6. Reynolds J E F. *Martindale. The Extra Pharmacopeia* 31st edn. London: The Royal Pharmaceutical Society, 1996
7. Jack D B. *Handbook Of Clinical Pharmacokinetic Data*. 2nd edn. Basingstoke: Macmillan Publishers Ltd, 1994
8. Tozer T N. Nomogram for modification of dosage regimens in patients with chronic renal impairment. *J Pharmacokinet Biopharm* 1974; 2:13-28
9. Bauer T M, Ritz R, Habertur C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Kancet* 1995; 346: 145-147