

Türk Farmakoloji Derneği
Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Elektronik Bülteni
www.tfd.org.tr\kfcg.html

Sayı: 2 Mayıs-Ağustos 2005

Türk Farmakoloji Derneği, Klinik
Farmakoloji Çalışma Grubu Yayını

Sahibi:
Prof. Dr. Mehmet Melli

Sorumlu Yayın Müdürü:
Doç. Dr. Zafer Güney
zaferguney@yahoo.com

Yayın Kurulu:

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Başkanı Prof. Dr. Şule Oktay ve tüm
Türk Farmakoloji Derneği Klinik Far-
makoloji Çalışma Grubu üyeleri

Teknik Düzenleme:

Prof. Dr. Öner Süzer
osuzer@istanbul.edu.tr

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları info@tfd.org.tr
adresine yazabilirsiniz.

Basılmalarını istediğiniz yazılarınızı zaferguney@yahoo.com adresine bekliyoruz.

İçindekiler

Önsöz, Prof. Dr. Mehmet Melli	2
Klinik Araştırmaların Etik Yönleri (22-25 Mayıs 2005 - Viyana Klinik Araş- tırmalar Okulu, Viyana-Avusturya) Toplantısının Ardından Doç. Dr. Zafer Güney	3
Etik Kurullar Prof. Dr. Meral Tuncer	7
İnsanda Farmakogenetik Çalışmalara Genel Bir Bakış ve Bir Örnek Olarak Sitokrom P450 2C9 Polimorfizmi Doç. Dr. Melih Önder Babaoğlu, Doç. Dr. Ümit Yaşar, Prof. Dr. Atila Bozkurt	10
İlaçların nefrotoksik etkileri ve böbrek hastalıklarında ilaç kullanımı Prof. Dr. Öner Süzer	18

Önsöz

Değerli farmakologlar,

Türk Farmakoloji Derneği-Klinik Farmakoloji çalışma Grubu tarafından yaşama geçirilen ve sorumluluğunu Sn. Doç. Dr. Zafer Güney'in üstlendiği elektronik bülten bu sayısıyla yaşama geçmiş bulunmaktadır. Bültenin yaşama geçmesine olanak sağlayan Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu üyelerine, sorumluluğunu üstlenen Doç. Dr. Zafer Güney'e, yazılarıyla katkıda bulunan değerli grup üyelerine çok teşekkür ederim. Bu satırlar beni 14 yıl öncesini götürdü. 1989 yılı sonlarında göreve başlayan ve üyesi olduğum Türk Farmakoloji Derneği yönetim Kurulu, iletişim sağlamak üzere bir bülten çıkarılmasına karar verdi. Bu bültenin çıkması için başta Sn. Prof. Dr. Eyüp Sabri Akarsu, Sn. Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu olmak üzere bülten yayın kurulu büyük bir özveriyle çalıştı. Bülten için yazı bulmak, bilgisayarda oturup bizzat yazıları yazmak, bültenin bastırılması için yoğun çaba harcamak ve Ankara dahilindeki üyelere bizzat dağıtmak gibi işlevleri üstlendi. Bülten yayın kurulu yaptıkları diğer işlerden gocunmasalar da, "Süleyman efendinin nasırından çektiği kadar", bültene yazı bulmaktan sıkıntı çektiler ve yazı bulamadıkça bizzat oturup, kendileri yazı yazmaya başladılar. Dolayısıyla sevgili Zafer'in de, bülten elektronik ortamda olduğu için, basımı, dağıtımı gibi sıkıntıları olmayacak ama, en azından başlangıçta, yazı bulmakta sıkıntılar çekebileceğini düşünüyorum.

Bülten, doğal olarak, klinik farmakolojiyle ilgili bir tartışma platformu oluşturacak ve grup üyelerine güncel bilgileri aktaracaktır. Ben burada bültenin, daha önce dernek bülteni tecrübemden yola çıkarak bir başka faydasından bahsetmek istiyorum. Belirli periyotlarla bilgisayarında bülteni gören kişide, klinik farmakoloji çalışma grubuna ait olduğu duygusu canlanacak ve kendisini grubun içinde hissederek daha verimli olacaktır. Bu, uzun vadede bültenin sağlayacağı en büyük faydalardan birisi olacaktır.

Bu duygularla bültenin çıkmasında katkısı olan herkese tekrar çok teşekkür eder ve herkesin katkılarıyla bültenin uzun soluklu olmasını dilerim.

Prof. Dr. Mehmet Melli

Türk Farmakoloji Derneği

Yönetim Kurulu Başkanı

Mehmet.Melli@medicine.ankara.edu.tr

Klinik Araştırmaların Etik Yönlere (22-25 Mayıs 2005 - Viyana Klinik Araştırmalar Okulu, Viyana-Avusturya) Toplantısının Ardından

Doç. Dr. Zafer Güney
IDE-CRO
zaferguney@yahoo.com

Kasım 2004'te "Advanced GCP Training for Experts in Clinical Research" başlıklı eğitim programına katıldıktan sonra Mayıs ayında Viyana Klinik Araştırmalar Okulu'nun düzenlemiş olduğu ve klinik araştırmaların etik yönünün ele alındığı bir diğer eğitim programına katılma şansım oldu.

Toplantıya Türkiye, Avusturya, Slovakya, Macaristan, Kazakistan, Güney Afrika, Sırbistan-Karadağ ve Belçika'dan toplam 22 kişi katıldı. Belçika, Hollanda, İngiltere, ABD, Avusturya ve Almanya dan toplam 10 konuşmacı kendi ülkelerinde klinik araştırmalarda karşılaştıkları sorunları ortaya koyan ve yasal düzenlemeleri anlatan sunumlar yaptılar. AB direktifi, Helsinki-Tokyo deklarasyonunun son şekli (Dünya Tıp Birliği-2004 Tokyo) ve ICH-GCP tartışıldı.

Etik kavramının enine boyuna tartışıldığı toplantının önemli başlıkları arasında duyarlı hasta grupları, sağlıklı gönüllüler, psikiyatri çalışmalarında plasebo kontrolü, genetik araştırmalar, onkoloji çalışmalarını, etik komite üyelerinin eğitimi, Hollanda merkezi etik komitesinin SOP'leri gibi birbirinden önemli konular yer aldı. Ayrıca biz de Türkiye'nin mevcut sistemi konusunda detaylı bilgi verme şansına sahip oldum.

Toplantı sırasında öne çıkan bazı ilginç noktaları şu şeklide özetlemek mümkün:

1. Birçok ülkede etik konular hakkında oldukça önemli ilerlemeler sağlanmasına karşın, bu ülkelerde de bazı kesimler klinik araştırmalara katılan gönüllülere "insan kobaylar" gözüyle bakıyor ve bunda medyanın da bakış açısı ve yayınları çok etkili.
2. Gözlemsel "non-interventional" çalışmalar için etik kurul onayı şartı aranmıyor. Ancak buradaki kritik nokta, araştırmada seçilen tedavi yönteminin o endikasyon için "STANDART TEDAVİ YÖNTEMİ" olması gerekli . Bunu kanıtlamak da destekleyicinin sorumluluğunda

3. FDA, IND (investigational new drug) olmayan başvurulara Helsinki deklarasyonu yerine İyi Klinik Uygulamaları (GCP) nı standart alıyor. (21 CFR 312.210)
4. Hollanda ve İngiltere gibi bazı Avrupa ülkeleri hala 2001 EC direktifini uygulamaya koymamış durumda ve bu yüzden Brüksel'den uyarı ve hatta ceza alabiliyor.
5. Tek görüş "single opinion" farklı ülkelerde farklı şekillerde uygulanıyor. Örneğin Avusturya'da uluslar arası klinik çalışma yaparken dört farklı kurdan (Multicenter EC - mEC) birine başvurmak ve onay almak gerekiyor. Sponsor mEC'ini seçebiliyor. mEC 35 gün içinde karar vermek zorunda ve SADECE 1 kere bilgi isteyebiliyor.
6. Hollanda'da merkezi etik kurul çalışmayı bilimsel açıdan değerlendiriyor, buna karşılık yerel etik kurullar çalışmanın yapılacağı merkezin fiziksel şartlarını değerlendirmekle görevli.
7. Dünya Tıp Birliği'nin saptamış olduğu global araştırma etiği konusunda görüş birliği sağlanan ve görüş birliğine varılamayan noktalar :

GÖRÜŞ BİRLİĞİ VAR	GÖRÜŞ BİRLİĞİ YOK
✓ Etik komite onayı	✓ Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun detayları (gerekli bilgi, oluru kim verecek, vs)
✓ Bilimsel içerik	✓ Plasebo kullanımı
✓ Yarar-zarar oranının yüksek olması	✓ Araştırma sonrası tedavi (hangi ilaç, ne kadar süreyle, kim ödeyecek, vs.)
✓ Bilgilendirilmiş gönüllü oluru	✓ Etik komite incelemesinin detayları (bilimsel ve etik incelemenin ayrı ayrı yapılması, çok merkezli incelemeler, araştırmanın monitorizasyonu, vs).
✓ Gizlilik	
✓ Sonuçların dürüstçe sunulması	

8. Duyarlı grupların (tıp, diş hekimliği, hemşirelik ve eczacılık fakültesi öğrencileri, silahlı kuvvetler mensupları, mahkumlar, çocuklar, sağlıklı gönüllüler, azınlıklar, evsizler) klinik çalışmalara alınması ve çalışmadaki hakları konusunda EC direktifi (2001-20) önemli bir güvence oluşturmaktadır.

Bunun yanında Viyana Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu çocuk hasta grubunda yapılacak klinik araştırmalar için etik kurulda yer alan 2 çocuk hastalıkları uzmanı ve çocuk cerrahisi uzmanının yanı sıra, hastane dışından bir çocuk hastalıkları uzmanının görüşüne başvurmuştur.

9. Sağlıklı gönüllülerde yapılacak çalışmalarda gönüllüye yapılacak ödemenin miktarının etik kurul onayından geçmesi istenmektedir.
10. Farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı psikiyatrik çalışmalarda seçilen yöntemin duyarlılığının az olmasının temel bir sorun olduğu vurgulandı. Belki de toplantıda verilen bilgiler içerisinde en ilginç örnek, major depresyonu olan hastalarla yapılan klinik araştırmaların 1/3'ünde antidepressanlar ile plasebo arasında etkinlik farkının bulunamamış olmasıydı.
11. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılan hastalarda advers ilaç reaksiyonu (AİR) oranı % 6.7, ölümcül AİR oranı %0.32 olarak bulunmuş. Bu oran AİR nı ABD'de ölüm nedenleri içerisinde 4. sıraya yerleştirmektedir. (JAMA; 279; 1200-1205, 1998).
12. Etik kurul klinik araştırmaların bilimsel yönünü de incelemeli midir sorusuna evet ya da hayır yanıtını vermek çok zordur. Bu konuda farklı görüşler mevcuttur.
13. Yeni EC direktifinin yoğun eleştiri alması da dikkat çekiciydi. Konuşmacılar EC direktifinin sponsor destekli çalışmaları kolaylaştırırken, akademik çalışmalarını büyük ölçüde zora soktuğu görüşünde birleştiler.
14. Hollanda merkezi etik kurulu direktörü Marcel Kenter farklı alanlarda uygulamakta oldukları 9 farklı Standart Çalışma Yöntemi (SOP) olduğundan bahsetti. Varılan görüş SOP'lerin etik kurulların işleyişinde çok önemli bir yere sahip olduğuna yönündeydi.
15. EC klinik araştırmalar direktifi yürürlüğe girdiği andan itibaren Viyana Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na yapılan protokol değişikliği (amendment) başvurularında %100 oranında artış olduğu vurgulandı.

Gelecek sayıda etik kurul üyelerinin eğitimi ve etik kurul üyelerinde bulunması gerekli niteliklerle ilgili bilgileri de değerli grup üyeleriyle paylaşacağım.

Toplantıda verilen bazı web adreslerini de yararlı olabileceği dűşüncesiyle sizinle paylaşmak istiyorum:

www.ccmo.nl (Hollanda Merkezi Etik Kurulu web sitesi)

www.corec.org.uk (İngiltere Araştırma Etik Kurulları Merkez Ofisi)

www.mrc.ac.uk (İngiltere Tıbbi Araştırma Konseyi)

Sonuç olarak etik konusunun enine boyuna tartışıldığı çok yararlı bir toplantı oldu. Eğer bu tip eğitimlere katılan diğer grup üyelerimiz de kendi deneyimlerini bizimle paylaşabilirse çok memnun oluruz.

Etik Kurullar

Prof. Dr. Meral Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ABD

mtuncer@hacettepe.edu.tr

Yeni ilaçların geliştirilmesi için bilimsel ilaç denemelerinin insanlarda da yapılması gerekir. İnsan üzerinde yapılacak araştırmaları etik yönden değerlendirmek üzere, yerel etik kurullar ile Sağlık Bakanlığı merkezinde bir Etik Kurul kurulmuştur (İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, 1993, Madde: 11). Etik kurulların amacı, araştırmadaki gönüllülerin haklarını, güvenliğini, sağlığını ve esenliğini garanti altına almaktır (İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ; İKU, 1996, Madde: 5.1).

Etik kurulların getirdiği kısıtlamalar insanlardaki ilaç araştırmalarını köstekleyici değildir, tam tersine bu kısıtlamalar araştırmaların yapılması gerektiği şekilde yürütülmesini sağlamak için olumlu bir ortam yaratır. Bu kurallara göre yürütülen ilaç araştırmaları sayesinde, son 50 yıl içinde, bir çok hastalığın tedavisinde önemli adımlar atılmış ve hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesi artırılmıştır. Klinik ilaç araştırmaları ile ilgili yasal ve etik zemin ülkemizde de oluşturulmuştur, ancak henüz Batı standardına ulaşmamıştır. Fakat başlangıca göre önemli mesafeler kaydedilmiş olduğunu kabul etmek gerekir.

Ülkemizdeki Merkezi veya Ulusal Etik Kurul 23.09.1993 tarih ve 5156 sayılı makam onayı ile oluşmuştur ve Şubat 1994'de göreve başlamıştır. Merkezi etik kurul ABD'de ve AB ülkelerinin bazılarında bulunmamakla birlikte yerel etik kurul onayının, bir düzenleyici otoritenin (Sağlık Bakanlığı gibi) onayından da geçmesi ve araştırma için izin alınması gerekmektedir. ABD'de FDA ileride ruhsat başvurusu yapılacak klinik ilaç araştırmaları için çalışmaya başlamadan önce kendisinden izin alınmasını istemektedir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığından izin alınması 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun 3/k maddesi gereğidir. İnsanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarının dosyasının, önce araştırmanın yapılacağı kuruluşun yerel etik kurulunun onayından geçmesi gerekir.

Ülkemizde halen yürürlükte olan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'te Merkezi Etik Kurulun (Madde 12) ve yerel etik kurulların (Madde 14) üye dağılımı belirtilmektedir. Merkezi Kurul 22, yerel kurullar 7-8 üyeden oluşur. Her iki etik kurulda da bir klinik farmakoloğun veya tıp doktoru farmakoloğun bulunması gerekmektedir. Ayrıca yapılacak çalışmanın özelliğine uygun olan bir uzman etik kurulların toplantısına davet edilebilir. Avrupa Birliği mevzuatına göre en az bir üye araştırma yapılan kuruluş dışından olmalı ve ilgi alanı bilim olmayan en az bir üye de kurulda bulunmalıdır. Pediatrik hastalarda araştırma yapılan merkezlerdeki

etik kurullarda bir pediatri uzmanı bulunmalı ya da kurul pediatri alanında deneyimi olan bir uzmana danışmalıdır.

Türkiye'de halen yürürlükte olan yönetmeliğin yakında değişmesi ve yürürlükteki İKU Kılavuzunun da AB/ICH İKU (Avrupa Birliği/Uluslararası Uyumlandırma Konferansı İyi Klinik Uygulamalar) Kılavuzuna göre yenilenmesi beklenmektedir. Bu arada Yönetmelik ile Kılavuz arasında farklılık olan noktalarda bu farklılıkların giderilmesi, yeterince açık olmayan noktalara açıklık getirilmesi, dosya incelemeleri sırasında karşılaşılan problemleri çözmeye yönelik hükümleri içerecek şekilde eklemelerin yapılması uygun olacaktır.

İlaç endüstrisi bakımından ilaç araştırmalarında "hız"ın önemi inkar edilemez. Etik kurula yapılan başvuruların gereksiz gecikmelere neden olmadan tamamlanması gerekir. Etik kurulların çalışma takvimine (toplama sıklığına ve toplantı süresine), gündemdeki iş yüküne, üyelerin motivasyonuna ve deneyim düzeyine göre etik kurulların incelemeleri tamamlama süresi, geniş bir aralıkta değişmektedir. Bunlar kadar önemli bir diğer nokta, başvuranın dosyayı eksiksiz hazırlamasıdır.

Etik kurul inceleme sürecinin kısaltılabilmesi için "eşzamanlı inceleme" nin bir yöntem olabileceği ileri sürülmektedir. Halen uygulanmakta olan "ardışık inceleme"de, yerel etik kurul aşaması geçildikten sonra Sağlık Bakanlığına bağlı Merkezi Etik Kurul süreci başlamaktadır. Çok merkezli klinik araştırmalarda, yukarıda açıklanan nedenlerle, araştırma dosyasının incelendiği yerel etik kurula bağlı olarak karar aşamasına çok değişik zamanlarda ulaşabilmektedir. Bazı ülkelerde ise yerel etik kurullara ve Merkezi Etik Kurula aynı anda başvuru yapılmakta olduğu, böylece etik kurul onayına kadar geçen sürede önemli ölçüde kısalma sağlandığı bildirilmektedir. Ancak madalyonun diğer yüzünü çevirirsek daha sağlıklı karar verebilme açısından "ardışık inceleme"nin önemi de yadsınamaz. Şöyle ki: Çok merkezli klinik araştırmalarda, yukarıda açıklanan nedenlerle, araştırma dosyasının incelendiği farklı yerel etik kurullardan aynı araştırma başvurusu için değişik kararlar çıkabilmekte ve bu kurullarca farklı düzenlemeler istenebilmektedir. "Ardışık incelemeler" sayesinde hiç değilse gelen bu farklı, bazan hatalı görüşleri merkezde bir "süzgeçten geçirme" imkanı olmaktadır. Günümüz koşullarında "süzgeçten geçirme", çalışma koşulları bakımından yerel etik kurullar arasında bir standardizasyon veya uyumlandırma (harmonizasyon) sağlanmadığı sürece gerekli gibi görülmektedir. Her konuda olduğu gibi, standardizasyonda da eğitimin önemi vurgulanmalıdır. Bu noktada cevaplandırılması gereken şu sorular karşımıza çıkmaktadır: Klinik araştırmalar için gerekli olan araştırmacı, sponsor ve etik kurul sacayağında eğitim öncelikle kimlere ve kimler tarafından verilmelidir? Nasıl ve

hangi esaslara göre yapılmalıdır? Sponsoru kimler olmalıdır? Eğitimin denetimi kimler tarafından yapılacaktır?

Türk Farmakoloji Derneği'nin eğitim konusundaki girişimlerinden burada söz etmek yerinde olacaktır. 24 Aralık 2001 tarihinde Derneğin Olağan Genel Kurul toplantısı öncesinde "Klinik Araştırmalar Etik Kurulları: Pratikte Yaşanan Sorunlar" konulu bir panel yapılmıştır. Oldukça iyi bir katılımı ile gerçekleştirilen panelde uygulamaya yönelik bir seri toplantının yapılması önerisi ve dileğinde bulunulmuştur. Daha sonra, 7-8 Kasım 2002 tarihlerinde Dernek, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu ile ortak bir toplantı şeklinde "Etik Kurul Başvuru Dosyalarının Sistemik İncelenmesi" konulu aktiviteyi gerçekleştirmiştir. Toplantıya yerel etik kurul üyesi olan 20 farmakolog ve 12 klinisyen katılmıştır. İlgili geri bildirimlerden çok yararlı olduğu anlaşılan toplantının daha sonraki tarihlerde bir dizi aktivite olarak tekrarlanması düşünülmüştür. Eğitimdeki açığı kapatmak için bu gibi toplantıların yapılmasına büyük gereksinim duyulmaktadır. Maliyet açısından, bu eğitim toplantılarının altından kalkabilmek için de ilaç endüstrisi ve diğer ilgili bütün kuruluşların elele vermesi gerekir. En kısa zamanda gerçekleştirilebilmesini diliyoruz.

Not: İKU Dergisinin 11. sayısı için yayına kabul edilmiştir.

İnsanda Farmakogenetik Çalışmalara Genel Bir Bakış ve Bir Örnek Olarak Sitokrom P450 2C9 Polimorfizmi

Doç. Dr. Melih Önder Babaoğlu, Doç. Dr. Ümit Yaşar, Prof. Dr. Atila Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Abd

Bireyler arasında genetik yapının değişikliğine bağlı olarak ilaçların eliminasyonu farklı olabilir veya ilaç farmakokinetiğinde bir değişiklik olmaksızın, reseptörlerin yapılarındaki genetik değişiklikler kişiler arasında ilaç etkisinin farklılığına yol açabilir. Bireyler arasında ilaçların eliminasyonunun ve etkilerinin genetik farklılıklar nedeniyle değişmesini inceleyen çalışmalar farmakogenetik/genomik başlığı altında incelenmektedir. İnsan genom projesinin sonuçlanmasıyla 30.000 dolayında gen ortaya konmuştur ve genom üzerinde ortalama bir hesapla her 2000-2500 nükleotitte bir, bireyler arasında değişikliğe neden olan tek nokta mutasyonu (SNP, single nucleotide polymorphism) bulunduğu öngörülmektedir [1]. Ancak, varlığı gösterilen SNP'lerden hangilerinin farmakogenetik açıdan önemli olduğu fenotipik veya klinik korelasyonu inceleyen araştırmalar sonucu ortaya konabilir.

Bu konuda tanımı yapılması gereken bir başka kavram polimorfizmdir. İlaç etkisinin veya eliminasyonunun bireyler arasında değişiklik göstermesine yol açan fenotipik değişikliklerin yalnızca bir kısmı polimorfizm olarak adlandırılır. Farmakogenetik alanında yaygın kabul gören şekliyle, normal populasyonda bir karakter için iki veya daha fazla fenotip bulunuyorsa ve bu fenotiplerden her biri %1'den daha büyük sıklıkta görülüyorsa bu duruma genetik polimorfizm adı verilir [1]. Örneğin, sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzimini ilaçları metabolize etme hızı açısından toplum yavaş (YM), hızlı (HM) ve çok-hızlı metabolizörler (ÇHM) olarak üç farklı fenotipe ayrılabilir. Yavaş metabolizör bireylerde, CYP2D6 geni üzerindeki bir varyasyon nedeniyle protein yapısı bozulmaktadır. Çok-hızlı metabolizör olan bireylerin genomik yapısında ise CYP2D6 geninin, sayısı on üçe kadar çıkabi-

len çok sayıda kopyası bulunur [2]. Fenotipik varyantlar içeren önemli CYP enzimleri ve başlıca substratları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1.	
Sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen başlıca ilaçlar	
CYP enzimi	Substratlar
1A2	Klozapin, parasetamol, propranolol, teofilin, trisiklik antiseptikler
2C9	Doksorubisin, fenitoin, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, steroidler, tolbutamid, varfarin
2D6	Antidepresan ilaçlar (trisiklikler), antipsikotikler, β -adrenoseptör blokörleri, flekainid, kodein, lidokain
2E1	Etanol, halotan, izofluran parasetamol
3A4/5	Antiaritmikler, azol antifungaller, benzodiazepinler, eritromisin, östrojenler, paklitaksel, siklosporin, sildenafil, tamoksifen

İnsanda genetik polimorfizm gösteren enzimler ve reseptörlerin tedavi sürecinde bilinmesi tedavinin uygunluğunu sağlama açısından önemli olabilir; bu bilgi terapötik yanıtın öngörülmesine veya tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlayabilir. Özellikle, terapötik penceresi dar olduğu bilinen fenitoin, 6-merkaptopürin, azatiyoprin ve varfarin gibi ilaçların yaşamı tehdit eden yan etkilerini önlemek için yavaş metabolizör olan bireylerde düşük dozda kullanılması gerektiği farmakogenetik çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur. Genetik polimorfizmlerin varlığını tedavi öncesinde saptayarak verilecek dozu ayarlama, dünyada bazı hastanelerde rutin uygulamaya girmiştir. Örneğin, kanserli hastalarda 6-merkaptopürin veya azatiyoprin tedavisi verilmeden önce bu ilaçları yıkan tiyopürin-S-metiltransferaz enzim aktivitesi belirlenmektedir. Böylece, enzim aktivitesi düşük bulunan hastalarda tedavi kemoterapötik ilacın dozu düşürülerek

yapılmaktadır. Bu tür bir uygulamanın hastaya en önemli yararı, kemoterapötiye bağlı kemik iliği baskılanması veya sekonder tümör oluşması riskini önemli ölçüde azaltmasıdır.

Sitokrom P450 2C9 Polimorfizmi

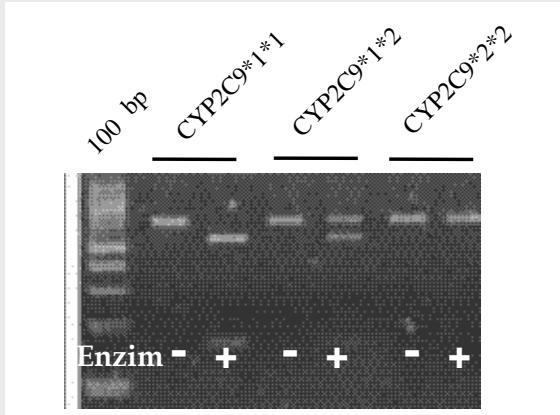
Sitokrom P450 enzimleri ilaçların faz I metabolizmalarından sorumlu enzimlerdir. Faz I reaksiyonlar ile suda daha çok çözünür metabolitler oluşur ve ilaçların vücuttan atılmalarını kolaylaştırır. Sitokrom enzimlerinin çoğu genetik polimorfizm göstermektedir [2]. Sitokrom enzim genleri üzerinde pek çok nokta mutasyonu (SNP) tanımlanmasına rağmen bunların fonksiyonel önemleri çalışılmayı bekleyen geniş bir alandır. Bu mutasyonların fonksiyonel önemleri dışında diğer bir ilgi alanı ise ırksal olarak gözlenen farklardır. Bu mutasyonların alel frekansları her ırk için farklı olabilmektedir [3,4].

Sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) insan karaciğerinde bulunan önemli bir ilaç metabolize eden enzimdir. Oral antikoagülan ilaçlar, oral antidiyabetik ilaçlar, bazı anjiyotensin reseptör blokörleri ve pek çok non-steroidal anti-inflamatuar ilacın metabolizmasından sorumludur.[5] CYP2C9 geni üzerinde 20 değişik alel formu bildirilmiştir. Bunlardan CYP2C9*1 en çok gözlenen formdur. CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 ise, sırasıyla Arg144Cys (exon 3 üzerinde) ve Ile359Ieu (exon 7 üzerinde) amino asit değişmesine yol açan varyantlardır. CYP2C9*2 mutasyonu Uzak Doğu popülasyonunda gözlenmemesine rağmen beyaz ırkta alel frekansı yaklaşık olarak 0.11 olarak saptanmıştır [3]. Beyaz ırkta ikinci sıklıkta gözlenen varyant CYP2C9*3 alelidir [3]. Bu varyantların ilaç metabolizmasında bireyler arası farkların oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir [5]. Diğer varyantlar daha seyrek olarak gözlenmektedir [6].

Bu mutasyonların analiz işlemi genotipleme olarak isimlendirilir. Bu sadece belirli bir mutasyonun genomik DNA'da olup olmadığını gösterir. Oysa enzim aktivitesi sadece genetik kontrol altında olmadığı gibi diğer faktörler de enzim aktivitesinin belirlenmesinde önemli rol alabilmektedir. Bu yüzden genotipleme kadar fenotipleme de önem taşımaktadır. Fenotipleme o enzim aktivitesinin birey üzerinde gözlenen tüm faktörlerin katkısıyla ortaya çıkan sonuçtur. Bu yüzden farmakogenetik esasen çoğunlukla genotipleme ve fenotiplemeyle birlikte ele alınan bir kavramdır.

CYP2C9 polimorfizm çalışmalarında kullanılan materyal ve yöntemler:

Şekil 1. PCR endonükleaz kesme yöntemi ile amplifiye edilen ürünün enzimin varlığında (+) ve yokluğunda (-) agaroz jelde görüntülenmesi. Enzim mutasyonun olmadığı DNA parçasını kestiği için enzimin ortamda bulunduğu örnek enzimin olmadığı örnekten daha hızlı hareket etmiştir. Homozigot mutasyonun olduğu örnek (*2*2) kesilmemiş, heterozigot mutasyonlu DNA örneğinin (*1*2) ise yarısı kesilmiştir.



Genotipleme:

CYP2C9 geni üzerinde gösterilen nokta mutasyonların analizi için genel bir yaklaşım önce mutasyonun olduğu bölgeyi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye etmek ve daha sonra mutasyonun olduğu nükleotid dizisine uygun bir restriksiyon enzimi kullanarak kesmekten oluşmaktadır. Enzim, mutasyonlu PCR ürününü keserse, mutasyonun olmadığı ürün

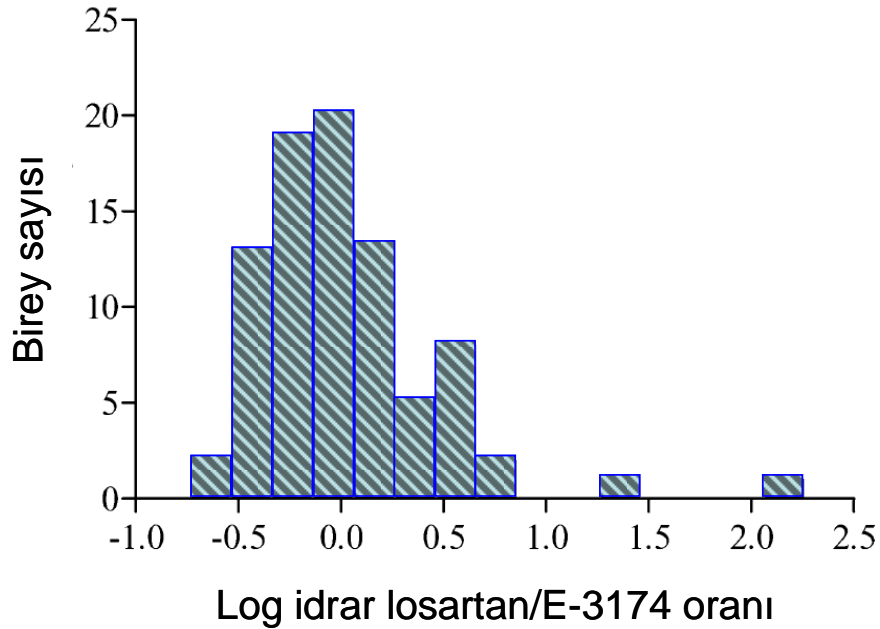
kesilmeyecektir, bu ise bir agaroz jel üzerinde elektroforez sonrası kesilen ürünün kesilmeyenden farklı ilerlemesiyle kolaylıkla ayırt edilmektedir (Şekil 1) [7].

Fenotipleme:

CYP2C9 fenotiplemesi için tolbutamid, fenitoin, varfarin, diklofenak ve losartan ile çalışmalar yapılmıştır [8]. Losartan ile yapılan fenotiplemede 25 mg oral tek doz losartan verilmekte ve 8 saatlik idrarda losartan ve aktif metaboliti olan E-3174 analizi yapılmaktadır. Losartan ve E-3174, floresans detektör içeren bir

yüksek basınçlı sıvı kromatografi sistemi (HPLC) ile ölçülmektedir. İdrar örneği, izopropanol ve sitrat tamponu ile birlikte sisteme enjekte edilmektedir [7]. İdrardaki losartan/E-3174 oranı *CYP2C9* aktivite probu olarak kullanılmaktadır [6,7].

CYP2C9 varyantlarının görülme sıklıkları beyaz, siyah ırklarda ve Uzak Doğu toplumlarında çalışılmıştır. Türk toplumunda yapılan çalışmalar *CYP2C9**2 ve *3 mutasyonlarının daha önce diğer beyaz ırkta rapor edilen değerlere benzer olduğunu göstermiştir [7,9]. Şekil 2'de toplumumuzda yaptığımız *in vivo* bir çalışmada idrardaki losartan/E-3174 oranı enzim aktivitesinin bir göstergesi olarak sunulmuştur [7]. Özellikle *CYP2C9**3 varyantını taşıyan bireylerde losartanın E-3174'e dönüşüm hızının azaldığı saptanmıştır [7].



Şekil 2. Türk toplumunda losartan kullanılarak *CYP2C9* fenotiplemeesi [7]

Yapılan alel frekans çalışmaları göstermiştir ki *CYP2C9*2* ve **3* beyaz ırkta en sık görülen mutasyonlardır. Bununla birlikte bir başka çalışmamızda Afrika nüfusunda diğer seyrek görülen mutasyonların da fenotipik olarak tespit edilebileceği gösterilmiştir [6].

*CYP2C9*2* ve **3* enzim varyantlarının, en çok bulunan *CYP2C9*1* tipine oranla azalmış aktivite hızı pek çok substratına karşı gösterilmiştir [5]. Bu ise daha çok tedavi aralığı dar olan ilaçlar için önem kazanmaktadır. *CYP2C9* mutasyonu olan ve varfarin kullanan hastaların kanamaya daha çok eğilimi oldukları ve bu hastaların daha düşük günlük varfarin dozuna ihtiyaç duydukları bildirilmiştir [10]. Tedavi penceresi dar olan ilaç tedavilerinde tedaviye başlangıç ve idame dozunun önceden tespit edilmesi yan tesir riskini azaltacaktır. Bu ise hastaların hem fenotiplemesini hem de genotiplemesini gerektirmektedir. Losartanın *CYP2C9* aktivitesini gösteren bir prob olarak kullanması varfarin, fenitoin gibi yan tesir riski yüksek olan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda başlangıç dozununun tespiti için bir algoritma oluşturulmasında kullanılabilir. Fakat bunun rutin uygulanabilmesi için ileri çalışmalar yapılması gerekir.

Sonuç olarak *CYP2C9* genotiplemesi ve fenotiplemesi bu enzimin substratı olan bazı ilaçların yan tesir, etki profillerinin aydınlatılmasında yardımcı bir araç olarak kullanılabilir. Beyaz ırkta *CYP2C9*2* ve **3* mutasyonlarının analizi genetik profil açısından şu an için yeterli gibi görünmektedir fakat ilerde gösterilecek mutasyonlar *2C9* genetiğini daha da aydınlayabilecektir. *CYP2C9* fenotiplemesi için ise losartan prob olarak uygun bir ilaçtır.

Kaynaklar

1. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001, **250**, 186-200.
2. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004, **25**, 193-200.
3. Scordo MG, Aklillu E, Yasar Ü, Dahl M-L, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a Black-African population. *Br J of Clin Pharmacol* 2001, **52**, 447-50.
4. Yasar Ü, Aklillu E, Canaparo R, Sandberg M, Sayi J, Roh H-K, et al. Analysis of *CYP2C9*5* in Caucasian, Oriental and Black-African populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2002, **58**, 555-558.
5. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human *CYP2C* subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001, **52**, 349-355.
6. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y, Babaoglu MO, Bozkurt A, Heusterspreute M, et al. Functional impact of *CYP2C9*5*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*8*, and *CYP2C9*11* in vivo among black Africans. *Clin Pharmacol Ther* 2004, **76**, 113-118.
7. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, Eliasson E, Dahl ML, Kayaalp SO, et al. *CYP2C9* genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60**, 337-342.
8. Streetman DS, Bertino JS, Jr., Nafziger AN. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* 2000, **10**, 187-216.

9. Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongen Z, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1999, **48**, 409-415.
10. Scordo G, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002, **72**, 702-710.

İlaçların nefrotoksik etkileri ve böbrek hastalıklarında ilaç kullanımı

Prof. Dr. Öner Süzer

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

www.onersuzer.com

osuzer@istanbul.edu.tr

İlaçların böbrekler üzerine etkileri

Böbrekler vücut ağırlığının %0.5'ini oluştursalar da kardiyak outputun %25'i böbreklerden geçer. Bu nedenle ilaçların böbreklere hasar verebilmesi, böbrek yetmezliğinin de ilaç etkilerini değiştirebilmesi sürpriz değildir.

İlaçların böbrek fonksiyonları üzerine çeşitli şekillerde olumsuz etkileri olabilir. İlaçlarla oluşan nefrotoksik etkiler hemen her böbrek hastalığını taklit edebilir. Bu nedenle herhangi bir hastada böbrek yetmezliği tablosu gelişirse ayırıcı tanı da ilaç yan etkileri de yer almalıdır. Bu durum göz önüne alınmadan sebep olan ilaç sürdürülürse hastanın böbrek yetmezliği kötüleşebilir ve irreversibl böbrek hasarı oluşabilir.

Böbrekler üzerine direkt biyokimyasal etkiler oluşturan ilaçlar

Ağır metaller (cıva, altın, demir, kurşun)

Antibiyotikler (aminoglikozitler, amfoterisin, sefalosporinler)

İyotlu radyolojik kontrast maddeler

NSAİ ilaçlar (fenasetin, parasetamol ve diğerleri)

Solventler (benzin, karbon tetraklorür, etilen glikol)

Böbrekler üzerine indirekt biyokimyasal etkiler oluşturan ilaçlar

Sitotoksik ve ürikozürük ilaçlar tübüllerde ürat çökmesine neden olabilirler.

Kalsiferol hiperkalsemi oluşturarak böbreklerde kireç taşı çökmesine neden olabilirler.

Diüretik ve laksatiflerin kullanımı sodyum ve potasyum azalmasına sekonder olarak tübül hasarı oluşturabilirler.

Antikoagülan kullanımı böbreklerde kanama oluşturabilirler.

Statinler rabdomiyoliz yaparak myoglobulin ve yıkım ürünlerinin çökmesine neden olabilirler.

Böbreklerde alerjik mekanizmalarla hasar oluşturan ilaçlar

Altın tuzları	Penisillamin
Fenitoin	Probenesit
Hidralazin	Rifampisin
İsoniazid	Sülfonamidler
Penisilinler	

Böbreklerde alerjik mekanizmalarla hasar oluşturan patolojiler

- Arteritler
- Glomerülitler
- İnterstisyel nefritler
- Sistemik lupus eritematosus

Bazı ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine toksik etkilerinin mekanizmaları

Mekanizma	Örnek ilaç veya durum
BUN ve kreatininde yanıtıcı artışlar	Glukokortikoidler, tetrasiklinler, simetidin
Renal hemodinami bozukluğu oluşturma	ACE inhibitörleri, NSAİ ilaçlar, siklosporin
Toksik glomerüler hasar	NSAİ ilaçlar, altın tuzları, penisillamin
İmmünolojik glomerüler hasar	Sülfonamid vaskülitleri, ilaçlarla oluşturulan lupus, organik solventler
Toksik interstisyel hasar	Siklosporin, NSAİ ilaçlar, ağır metaller
İmmünolojik interstisyel hasar	Penisilinler, sülfonamidler
Renal tübüler hasar	Aminoglikozitler
Toplayıcı kanallarda presipitasyon	Sülfonamidler, oksipurinol, triamteren, ürik asit ekskresyon artışı

BUN ve kreatininde yanıtıcı artışlar

Bazen BUN ve kreatinin düzeylerinde böbrek yetmezliği olmadan artış gerçekleşebilir. Glukokortikoidlerin katabolik etkileri veya tetrasiklinlerin antianabolik etkileri BUN konsantrasyonunu yükseltebilir. Simetidin kreatinin eliminasyonunu engelleyerek plazma kreatinin konsantrasyonunu yükseltebilir.

Böbrek perfüzyonunda düşme

Sistemik hipotansiyon veya kardiyak outputta düşmeye yol açan herhangi bir ilaç böbrek perfüzyonunu bozabilir. Bu durum önce prerenal azotemiye, daha sonra da akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman glomerüler filtrasyonun azalması, böbrekte oluşan anjiotensin II'ye bağlıdır. Anjiotensin II, glomerüler arteriolü kasar ve afferent arteriolde gevşemeye yol açan prostasiklin salgılamasına yol açar.

Bilateral renal arter stenozu veya ağır kalp yetmezliği olan hastalarda ACE inhibitörü kullanılırsa akut oligürük böbrek yetmezliği oluşabilir.

Hastada hipovolemi varsa böbrek perfüzyonu renal vasküler endotelde sentez edilen prostasikline bağımlı hale gelir. Bu durumlarda NSAİ ilaçlarla prostasiklin sentezi engellenirse böbrekte vazokonstriksiyon yapabilen otakoidlerin etkileri geri çevrilemez ve böbrek perfüzyonu akut ve bazen şiddetli olarak düşer. Bu durum konjestif kalp hastalığı, siroz, böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromda da oluşabilir.

Siklosporin bilinmeyen bir mekanizmayla böbrekte vazokonstriksiyon yapar. Bu durumun siklosporinin oluşturduğu progresif böbrek yetmezliğine ne derece katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir.

Glomerüler hasar

Glomerüller kapiller yumak çok geniş bir yüzey alanına sahip olduğu için dolaşımdaki immün kompleksler kolayca ulaşır ve glomerüler hasar meydana getirebilir. İlaçlar toksik (başka bir deyişle bilinmeyen) mekanizmalarla veya glomerülonefrit oluşturarak glomerüler hasar oluşturabilirler. Glomerüler hasarın derecesinin belirlenmesinde en güvenilir yöntem kreatinin klirensi ölçümüdür.

Toksik mekanizmalar sonucu böbrek perfüzyonunda düşmelerin yanısıra nefrotik sendrom da oluşabilir. NSAİ ilaçların uzun süre kullanımında nefrotik sendrom olduğu gözlenmiştir.

Altın tuzları ve penisilinamin bilinmeyen mekanizmalarla proteinüri yapabilir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastalarda durumu irreversibl olmadan yakalamak için hastaların proteinürisi izlenmelidir.

Sülfonamidler nadiren vaskülit oluşturarak glomerüler hasar yapabilir.

Prokainamid, hidralazin, isoniazid ve fenitoin gibi bazı ilaçlar lupus eritematosus yapabilir. İlaçlarla oluşturulan lupusta glomerülonefrit görülürken spontan olarak oluşan lupusta henüz bilinmeyen bir nedenle glomerülonefrit oluşmaktadır.

Benzin dahil olmak üzere organik solventler renal tübüler hasar ve glomerüler membrana karşı antikor oluşturarak glomerülonefrit yapabilir; bu duruma akciğer tutulumu da eklenebilir (örn. Goodpasture sendromu).

Tübüler hasar

Günde ortalama 1800 litre glomerüler filtratı 1.5 litre idrara dönüştüren renal tübüller vücuttaki diğer hücrelere göre toksinlerle çok daha fazla karşılaşır. Filtrattaki suyun en büyük kısmının geri emildiği proksimal tübül toksinlerle en yüksek oranda karşılaşır. Aktif transport mekanizmaları salisilatlar ve sefalosporinler gibi asitleri ve aminoglikozitler gibi bazları renal tübüller hücreler içinde konsantre eder. Ağır metaller ve radyolojik kontrast maddeler de bu bölgede hasar oluşturabilir. Proksimal tübüller hasar oluşursa idrarda glikoz, fosfat, bikarbonat ve amino asitlerin atılımı artar.

Renal medulladaki ters yönlü akımlar ve değiştirici sistemler bazı ilaçların birikmesine neden olabilir. Analjezik nefropatisi öncelikle renal medullaya zarar verir. Lityum ise distal tübülde hasar oluşturur. Medullada ve distal tübülde oluşan hasarlar böbreğin asit idrar yapabilme yeteneğini azaltır.

Tübüler obstruksiyon

Bazı fiziksel ve kimyasal koşullar oluşursa ilaçlar tübüller lümen içinde çökebilir. Metotreksat düşük pH değerlerinde daha az çözünür ve idrar asit olduğu zaman nefronun distal kısımlarında çökebilir. Benzer bir şekilde fazla miktarda ürik asit olduğu ve idrarla atıldığı zaman urat nefropatisine yol açabilir. Şimdi kemoterapi rejimlerine başlanırken birlikte ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol de başlandığında idrarla ürik asitten daha fazla çözünür olan hipoksantin atılmakta ve çökme sorunu yaşanmamaktadır. Antiretroviral ajan indinavir kullanıldığında da kristal nefropatisi görülebilmektedir.

İnterstisyel hasar

Birçok ilaç interstisyel nefrit oluşturabilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında ilk olarak fenasetinin analjezik nefropatisi yaptığı saptandı ve ilaç piyasadadan çekildi. Ağır metallerden özellikle kurşun interstisyel nefropatiye yol açabilir. Penisilinler başta olmak üzere birçok ilacın alerjik mekanizmalarla interstisyel nefrit yaptığı saptanmıştır. Bazı durumlarda renal tübüller bazal membrana karşı antikorlar saptanmıştır. İmmünolojik mekanizmalarla olan nefritlerde eozinofili veya eozinofilüri saptanabilir.

İnterstisyel nefrit yapabilen bazı ilaçlar

Allopurinol	Rifampisin
Fenindion	Sefalosporinler
Furosemid	Siprofloksasin
NSAİ	Sülfonamidler
Penisilinler	Tiazitler

Toplayıcı kanallara verilen hasarlar

Minerallerin toplayıcı kanallarda çökeldiği ve idrar yolu taşları oluşturabildiği gibi ilaçlar da çökerek taş oluşumu için çekirdek oluşturabilirler. Bu risk özellikle idrar akımı düşük olduğu zaman ve ilaçlar idrara yüksek konsantrasyonlarda geçiyorsa gözlenir. Bu duruma en klasik örnek olarak sülfonamidler gösterilebilir. Allopurinolün aktif metaboliti olan oksipurinol ve triamteren de böbrek taşı oluşumuna yol açabildiği saptanmıştır.

Bazı ilaçlar ürik asit sekresyonunu arttırarak ürik asidin çökmesi ve hasar oluşturmaya yol açabilirler. Özellikle lenfomalarda olduğu gibi çeşitli malignansilerde büyük miktarda nekroz oluşursa akut böbrek yetmezliği oluşabilir (tümöz lizis sendromu). Bu hastalarda allopurinol kullanılırsa ürik asit oluşumu azalır; yeterli hidrasyon yapılırsa ve idrar alkalileştirilirse ürik aside bağlı riskler azaltılabilir.

Lupus eritematosus yapabilen bazı ilaçlar

Asebutolol	İsoniazid
Asparajinaz	Kinidin
Barbitüratlar	Metildopa
Bleomisin	Minosiklin
Fenitoin	Prokainamid
Fenolfitalein	Sefalosporinler
Hidralazin	Sülfonamidler, sülfosalazin
İyodidler	Tiyourasil

İlaçların üriner yan etkileri

Renal disfonksiyon yapabilen bazı ilaçlar

ACE inhibitörleri	Pentamidin
Sidofovir	Takrolimus
Siklosporin	Triamteren
NSAİ	

Nefrotik sendrom yapabilen bazı ilaçlar

Altın tuzları	Ketoprofen
Fenindion	Penisilamin
Kaptopril	Probenesid

Tübüler nekroz yapabilen bazı ilaçlar

Amfoterisin B	Radyoaktif iyotlu kontrast maddeler
Aminoglikozitler	Sefaloridin
İV immünoglobulin	Siklosporin
Metoksifluran	Sülfonamidler
Polimiksinler	Tetrasiklinler

Hemorajik sistit yapabilen bazı ilaçlar

Busülfan	Klorambusil
Siklofosfamid	Nitrojen mustard
Karmustin	Vinkristin

Mesane disfonksiyonu, inkontinans yapabilen bazı ilaçlar

Antikolinerjikler	Prazosin
Disopiramid	Terazosin
Monoamin oksidaz inhibitörleri	Trisiklik antidepresanlar

Vaskülit yaparak böbrek hasarı yapabilen bazı ilaçlar

Allopurinol
İzoniazit
Sülfonamidler

Akut böbrek yetmezliği yapabilen bazı ilaçlar

Aminoglikozitler	Sisplatin
------------------	-----------

Böbreklerde fonksiyonel bozukluk yapabilen bazı ilaçlar

Lityum:	İdrarı dilüe ve konsantre etme bozukluğu
Loop diüretikleri ve tiazitler:	Potasyum kaybı
Asetazolamid:	Asit-baz dengesi bozukluğu

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç kullanımı

Böbrek yetmezliğinde ilaçlar:

Böbrek yetmezliğini arttırabilirler.

Böbrekten atılamadığı için birikebilirler.

Etkisiz olabilirler (örn. tiazitler, ürikozürük ilaçlar).

Böbrek yetmezliği ve ilaç eliminasyonu

Kendi veya metabolitleri suda çözünen veya konjugasyon reaksiyonlarıyla suda çözünür hale gelen pek çok ilaç böbreklerle atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde bu ilaçlar veya metabolitleri birikebilir. Problemler özellikle toksik ve büyük ölçüde böbreklerle atılan ilaçlarda ortaya çıkar.

İlaçların plazmadaki veya hedef dokulardaki konsantrasyonlarının böbrek yetmezliği olmayan hastalarınkine benzer düzeylere düşürülmesi için önlem alınmalıdır. Böbrek yetmezliğinde ilaçların aktif veya toksik metabolitleri de birikebilir (örn. asebutolol, diazepam, varfarin, meperidin). Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif metaboliti olan ilaçlardan kaçınılması doğru olabilir.

İlaçların böbrek klirenslerinin tahmin edilmesi

Birçok ilacın böbreklerde atılımı kreatinin klirensi ile doğru orantılıdır. Eğer hastanın 24 saatlik idrarından kreatinin klirensi saptanırsa bu değer, Cockcroft ve Gaud formülü kullanılarak olması gereken değerle karşılaştırılır:

Erkeklerdeki kreatinin klirensi (mL/dakika) =	$\frac{[(140-\text{yaş}) \times \text{ideal vücut ağırlığı (kg)}]}{0.81145 \times \text{serum kreatinininin (}\mu\text{mol/L)}}$
--	--

Bu formül, bulunan kreatinin klirensi değeri 0.85 ile çarpılarak kadınlara da uyarlanır.

Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda ilaçlarda dikkat edilmesi gerekenler

Özellik	Yorum
Terapötik indeks	Eğer ilacın terapötik indeksi büyükse birikmesi büyük risk oluşturmaz.
Proteinlere bağlanma	İlaç proteinlere büyük ölçüde bağlanıyorsa (>%90) hemodiyalizle uzaklaştırılması zordur.
Değişmeden böbreklerle atılan ilaç miktarı	Eğer ilacın %30'u veya daha fazlası idrarla değişmeden atılıyorsa böbrek yetmezliğinde birikme olasılığı yüksektir.
İdrarla aktif metabolitleri atılan ilaçlar	İlacın aktif metabolitleri birikir.
Dağılım hacmi	Eğer ilacın dağılım hacmi 0.7 L/kg'dan düşükse ve proteinlere büyük ölçüde bağlanmıyorsa diyalizle uzaklaştırılması olasılığı genellikle yüksektir.
Diyalize olabilme	Diyaliz uygulanan hastalarda 4-6 saatlik rutin bir seans sonrasında eğer vücuttaki toplam ilacın %30 veya daha fazlası uzaklaştırılmışsa genellikle hastanın tedavisi için ek ilaç dozu uygulanması gerekebilir. Bunun tersine ilaç yüksek dozda alınmışsa %30 veya daha fazlasının uzaklaştırılabilmesi hemodiyalizin terapötik amaçla kullanılabileceği anlamına gelir.

Doz rejimleri

Böbrek yetmezliği olan hastalarda çoğunlukla ilacın başlangıç veya yükleme dozunun ayarlanması gerekmez. Ancak, bu hastalarda ilaçların birikmesini ve toksik etkiler göstermesini önlemek için genellikle sürdürme dozunun azaltılması gerekir. Hastalarda böbrek yetmezliği nedeniyle plazma yarılanma ömürleri uzadığı zaman kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma sürelerinin de uzayacağı dikkate alınmalıdır.

Aminoglikozitler ve digoksin gibi bazı ilaçlar için böbrek yetmezliğinde nasıl davranılmasını gerektiğini gösteren kılavuzlar vardır. Hastalarda tedavinin bireyselleştirilmesi için serum konsantrasyonlarının ölçülmesi yardımcı olur, ancak en önemlisi her hastada etkinlik ve güvenilirlik detaylı olarak değerlendirilmelidir.

Hastalarda uygulanan ilacın toplam dozunun azaltılması için iki genel yaklaşım vardır:

1. İlacın sabit bırakılırken dozlam aralığı uzatılabilir.
2. İlacın dozu azaltılırken dozlam aralığı sabit bırakılabilir.

Eğer ilacın plazmada sabit konsantrasyonda kalması büyük önem taşıyorsa en güvenilir yol intravenöz infüzyondur.

Eğer hastalarda proteinlere büyük oranda bağlanan bir ilaç kullanılıyorsa, hipoproteinemi varsa ya da şiddetli böbrek yetmezliğinde metabolitleri birikip ilaçlarla proteinlere bağlanma bölgeleri için yarışıyor ise özel dikkat gösterilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz rejimleri için genel kurallar	
Kendileri veya aktif metabolitleri tamamen veya büyük ölçüde böbreklerle atılan ilaçlar	Rutin veya biraz azaltılmış bir dozla başlanır, sürdürme dozu kreatinin klirensine göre azaltılır.
Tamamen veya büyük ölçüde inaktif metabolitlerine dönüşen ilaçlar	Rutin dozlar verilir. Eğer ilaca özel bir farklılık varsa ona göre doz uyarlanır.
Böbreklerle kısmen atılan ve kısmen metabolize olan ilaçlar	Doz ilacın toksisite potansiyeline ve böbreklerle atılmasındaki bağımlılığına göre uyarlanır.

Kaynaklar

1. *Clinical Pharmacology*; Cesari Sirtori (editor-in-chief), Jochen Kuhlmann, Jean-Paul Tillement, Božidar Vrhovac (editors), Marcus Reidenberg (consulting editor). McGraw-Hill 2000.
2. Guerreiro N, Staedtler F, Grenet O, Kehren J, Chibout SD. Toxicogenomics in drug development. *Toxicol Pathol.* 2003 Sep-Oct;31(5):471-9.
3. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; Fauci, Braunwald, Wilson, Martin, Kasper, Hauser, Longo. 14th Edition Volume 1 and 2, McGraw-Hill 1998.
4. Kramer JA, Pettit SD, Amin RP et al: Overview on the application of transcription profiling using selected nephrotoxicants for toxicology assessment. *Environ Health Perspect.* 2004 Mar;112(4):460-4.

5. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology; S. George Carruthers, Brian B. Hohhäm, Kenneth L. Melmon. 4th Edition, McGraw-Hill 2000.
6. Rougier F, Claude D, Maurin M, Maire P. Aminoglycoside nephrotoxicity. Curr Drug Targets Infect Disord. 2004 4(2):153-62.
7. RxMediaPharma 2004, İnteraktif İlaç Kaynağı. Genel Editör: Prof. Dr. Levent Üstünes (www.rxmediapharma.com).
8. Sandhu GK, Heyneman CA. Nephrotoxic potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Ann Pharmacother. 2004 38(4):700-4.
9. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals; MJ O'Neil, A Smith, PE Heckelman (editörler). 13th Edition, Merck & Co Inc 2001
10. Therapeutic Drugs; Colin Dollery (editör). Volume 1 and 2, 2nd Edition Churchill Livingstone 1999.
11. Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. Semin Nephrol. 2003 23(5):500-8.