

# Renal Replasman Tedavileri ve Antimikrobiyaller

Dr. Özgür Akın Oto  
Yalova Devlet Hastanesi  
Nefroloji Kliniđi

“Her madde zehirdir. Zehir ile zehir olmayanı ayıran dozdur.”



**PARACELSUS (1493–1541)**

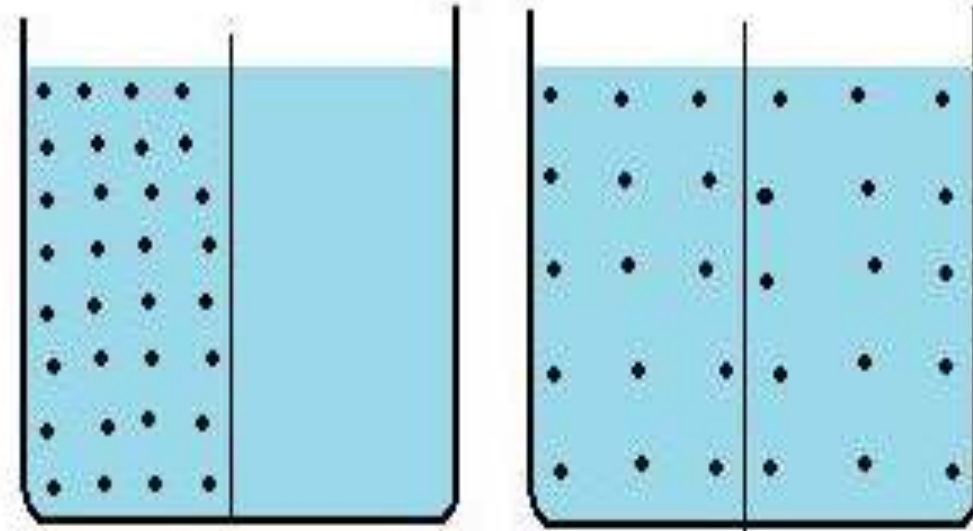
# Renal Replasman Tedavileri

- Hemodiyaliz
  - İntermitant (standart, high-flux/yüksek etkinlikli)
  - Sürekli
- Hemofiltrasyon
- Hemodiafiltrasyon
- Peritoneal Diyaliz
- Renal Transplantasyon

# DİFFÜZYON

- Yarı geçirgen bir membranın her iki tarafındaki solütlerin, konsantrasyon farkına bağlı olarak hareket etmesiyle olur.
- Ters akımlı diyalizat kullanımı ile diyalizat ile karşılaşan kandaki solütler, konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa doğru hareket eder. Bu hareket, iki taraftaki konsantrasyon eşitlenene kadar devam eder.

# DİFFÜZYON

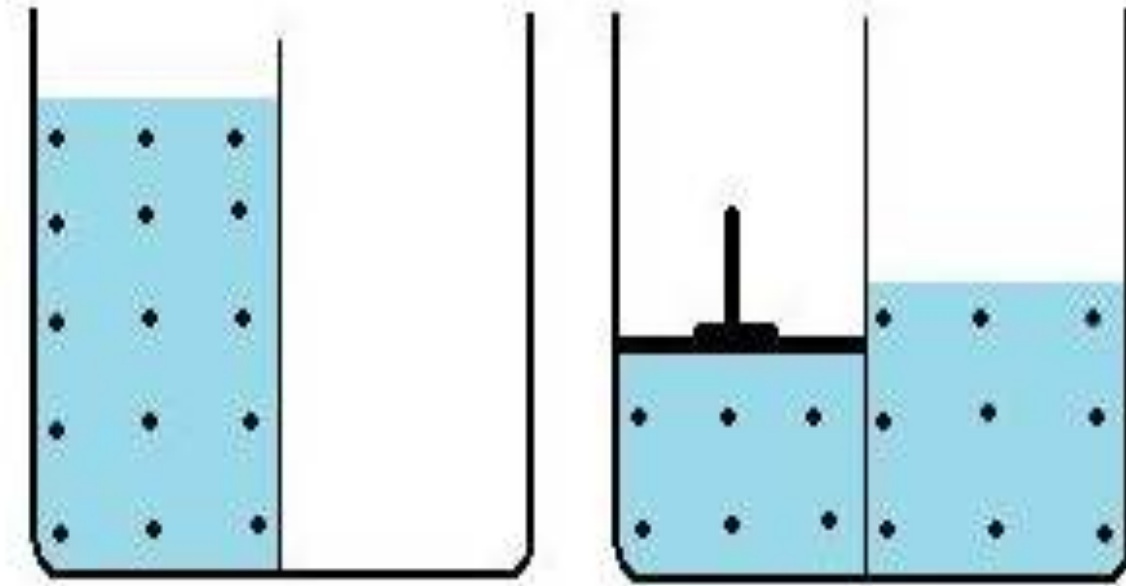


DİYALİZ

# KONVEKSİYON (Sürüklenme)

- Membranın diyalizat ve kan kompartmanları arasındaki basınç farklılığına bağlı solüt geçirgenliğidir.
- Kanın yarı-geçirgen membranla karşılaşması sonucu membranın diğer tarafına sıvı geçişi olur. Bu geçiş sırasında onların içinde çözünmüş bulunan solütler de sürüklenir.

# KONVEKSİYON



**HEMOFİLTRASYON**

# İlaç düzeylerini belirleyen faktörler

- Dağılım volümü
- Diyaliz ile uzaklaştırma
- Rezidüel renal klerens
- Moleküler ağırlık
- Proteine bağlanma oranı
- İlacın yarı ömrü
- Farmakodinamik özellikler



# Dağılım Volümü (Vd)

- $V_d = \text{Uygulanan ilaç dozu} / \text{Plazma konsantrasyonu}$
- Proteine az bağlanan hidrofobik ajanların dağılım volümleri yüksektir.
- Ödem ve asit varlığı hidrofilik ajanların dağılım volümünü artırır.
- Dağılım volümü arttıkça daha yüksek yükleme dozları gerekir.
- Yüksek dağılım volümlü ( $V_d: 1.5-2 \text{ lt/kg}$ ) ilaçlar daha az diyalizablidir.

# RRT - İlaç klerensi?

- İntermitant diyaliz ve sürekli tedavilerde anlamlı düzeylerde ilaç kaybı oluşur. Kayıp, ek doz uygulamaları ile replase edilmelidir.
- Periton diyalizinde ilaç düzeyleri çoğu zaman stabildir, ek doz uygulamalarına gerek yoktur

- İlacın molekül ağırlığına
  - Diyalizle düşük molekül ağırlıklı (< 500 kd) olanlar uzaklaştırılır
    - Antibiyotiklerin çoğunun MA: <700 kd
  - Hemofiltrasyonda ek olarak orta molekül ağırlığına sahip (MA:500-2000 kd) olanlar da uzaklaştırılır.
- Suda çözünürlük özelliğine
  - Hidrofilikler uzaklaştırılır
- Proteinlere bağlanma oranına
  - Sadece serbest fraksiyon uzaklaştırılır
- Diyaliz sırasında kullanılan membran tipi ve klerensine,
  - High-flux diyalizörle orta molekül ağırlıklı ilaçlar da uzaklaştırılabilir. (Örn: Vancomisin MA: 1448 kd)
- Diyalizer alanı, diyalizat akım hızı ve diyaliz süresine göre
  - Alan, hız, süre artıkça daha çok ilaç uzaklaştırılır

# Konsantrasyon bağımlı öldürme

- Enfekte dokuda Pik İlaç Konsantrasyon > MIC olması önemlidir.
  - Aminoglikozidler, florokinolonlar, metronidazol, ketolidler, daptomisin
- Dağılım volümünün artması pik düzeyleri düşürür, ilaç etkinliğini azaltır.
- Kullanılacak doz, MIC, dağılım volümü, total sistemik klerens (RRT+renal), post antibiyotik etki göz önüne alınarak belirlenmelidir.
- Doz intervallerinden ziyade verilecek doz miktarını modifiye etmek daha önemlidir.

# Zamana bağımlı öldürme

- İntervaller arasındaki düzeyin önemli bir kısmında (%40-70) konsantrasyonun >MIC olması
  - Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aztreonam
- İntervaller arası süreyi kısaltmak, uzamış infüzyon süreli ya da sürekli infüzyonlar yapmak önerilir.
- İntervaller ilacın yarı ömrü, MIC, ilacın total sistemik klerensi, ilacın enfekte dokudaki konsantrasyonuna göre belirlenir

- $V_d$ :  $<0.7$  lt/kg ve proteinlere bağlanma oranı  $< \%80$  olan ilaçlarda daha agresif dozlar gerekebilir.
- Sürekli tedavilerde, rezidüel renal fonksiyonları olan hastalarda (kreatinin klerensi  $>20$  ml/dakika) ve high-flux diyalizlerde daha yüksek dozlar ve/veya daha sık doz intervalleri gerekebilir.
- Renal fonksiyonlardaki değişiklikler  $\rightarrow$  İlacın klerensi değişir
- Volüm durumundaki değişiklikler  $\rightarrow$  Dağılım volümünü değişir
- RRT dozu/modalitesindeki değişiklikler  $\rightarrow$  RRT ile klerens değişir

# Antibiotic Dosing in Critically Ill Patients Receiving CRRT: Underdosing is Overprevalent

Susan J. Lewis, and Bruce A. Mueller  
Department of Pharmacy,  
Ann Arbor, MI

**BÜTÜNÜYLE  
KUŞKUDAYIZ!**

Antibiotics	Aronoff (mg/day)	Kroh (mg/day)	Bonorden (mg/day)	Bugge (mg/day)
Cefepime	4,000	2,150	935	2,363
Daptomycin	280	328	378	242
Linezolid	1,200	797	1,526	770
Meropenem	3,000	1,227	1,899	1,477
Piperacillin	12,000	5,370	11,181	6,882

# Renal Transplantasyon

- Kreatinin klerensine göre doz modifikasyonu yapılmalı.
- Özellikle aminoglikozidler dikkatle kullanılmalıdır.
- İlaç interaksiyonları en önemli sorundur.
  - Rifampisin kullanımı sırasında ampirik olarak immünosüpresif ilaç dozları %50 artırılmalı ve ilaç düzeyleri yakın şekilde monitörize edilmeli
  - Makrolidler ilaç düzeylerini yükseltir. Öncelikle alternatif ajanlar kullanılmalı
  - Flukonazol ilaç düzeylerini yükseltebilir.
  - TMP/SMX kreatininin tübüler sekresyonunu inhibe ederek kreatinin düzeylerini artırabilir.



# Genel kurallar

- Antimikrobiyaller kural olarak hemodiyalizden sonra verilmelidir.
- Ancak vasküler yola erişim kolaylığı nedeniyle diyalizin son 1 saatinde de uygulanabilir.
- RRT alan hastalarda ilaç dozu ile ilgili bilgi yoksa GFR < 10 ml/dk için önerilen dozlar kullanılmalıdır.
- Oligoanürik hastalarda kreatinin düzeyinden bağımsız olarak GFR <10 ml/dakika olarak kabul edilmelidir.

# Düzey ölçümleri

- Sürekli tedavilerde ilaç düzeyleri genelde 24 saat sonra kararlı seviyelere ulaşır
- İntermitant tedavilerde 24 saatte yapılan ölçümler aldatıcı olabilir. En az 48 saat beklenilmesi daha uygun olur.

# Aminoglikozidler

- Renal atılım oran %90 civarındadır.
- Yükleme, mutad dozlarda verilmelidir.
- Diyaliz sonrasında ek doz verilmesi önerilir.
- Aminoglikozid düzey ölçümleri için post diyaliz 2. saat beklenmelidir.

# Aminoglikozidler

- PD hastalarında İP olarak kullanılabilir.
- Serum pik (dozdan 30 dakika sonra) ve dip (dozdan 6-12 saat sonra) düzeyleri monitörize edilebilir. Çukur düzeyler pik düzeyleri her zaman yansıtmayabilir.
  - Amikasin, pik: 30 mg/l, dip: 1.5-6 mg/l
  - Gentamisin, pik: >10 mg/l
- Etki pik, yan etki çukur düzeyleri ile ilişkilidir.
- Serum düzeyi 4XMIC düzeyini sağlayan daha düşük dozlar da güvenli olabilir.

# Aminoglikozidler

- Diyaliz hastalarında ileri derecede ototoksiktirler.
  - Gentamisin>Tobramisin>Amikasin> Neomisin> netilmisin
    - İrreversible
    - İlk bulgu Tinnitus
- İdrar volümü >100 ml/gün'ün üstündeki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
  - Neomisin>Gentamisin>Amikasin>Streptomisin

# Penisilinler

- Penisilinlerin çoğu kısa etkilidir ve %40-80 oranında renal klerense sahiptir.
- Hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Diyaliz sonrası ek doz genellikle gerekli değildir, ancak uygulama hemodiyaliz sonrasına bırakılmalıdır.
- Post antibiyotik etki minimum olduğu için doz intervallerinde azaltılma yapılması önerilmez.
- Özellikler tikarsilin ve piperasilin dozlarında önemli oranda redüksiyon gerekir.

# Sefalosporinler

- Çoğu diyalizablıdır. Diyaliz sonrası ek doz uygulama yapılmalıdır.
- Seftriakson, sefaklor ve sefaleksın mutad dozlarda verilebilir.
- Özellikle sefepim, seftazidim ve sefazolin için ciddi düzeylerde redüksiyon yapmak ve gerekir.
  - Sefazolin 1gr/48 saat, sefepim 1 gr/gün, seftazidim 2 gr/ 48 saat

# Karbapenemler

- Diyaliz hastalarında ciddi oranlarda doz ve redüksiyonu gereklidir.
  - İmipenem 1X500 ,meropenem 1x500, ertapenem 1x500
- Modifiye dozlarda bile nöbet eşiğini düşürür.  
İmipenem>Ertapenem>Doripenem/Meropenem



# Kinolonlar/Makrolidler

- Makrolidler için doz redüksiyonu gerekmez.
- Moksifloksasilin için doz redüksiyonu gerekmez. Ancak diğer kinolonlar için doz redüksiyonu gerekir.
  - Nöbet eşiğini düşürürler (imipenem ile kullanıma dikkat)
  - Biyoyararlanımları fosfor bağlayıcı ajanlarla azaldığından yemekten 3-4 saat sonra kullanılmalı

# Tetrasiklinler

- Antianabolik etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlıdır.
- Doksisisiklin dışında diğerlerinin kullanımı kontrendikedir.

# TM-SMX

- Diyalizablıdır. Diyaliz sonrasında kullanılan dozun %50'si oranında ek doz yapılması önerilir.
- Önerilen dozlar trimetoprine göre belirlenmiştir. Genelde mutad dozun yarısı verilir.
- Diyaliz hastalarında lökopeni insidansı yüksektir.

# Vankomisin/Linezolid

- Standart diyalizörler ile hemodiyaliz yapılan hastalarda 15-25 mg/kg 5-7 günde bir verilebilir.
- High-flux membran kullanımında önemli oranlarda (%30-40) ilaç uzaklaştırılabilir. Serum düzey ölçümleri yapılmalıdır.
  - Hedef pik (dozdan 30 dakika sonra): 30-40 mcg/ml, doz öncesi çukur düzey: 5-10 mcg/ml
- Linezolid mutad dozlarda kullanılabilir.

# Antiviraller

- Amantadin tamamen renal klerensle uzaklaştırılır. Rimantadin hepatik klerense sahip olduğu için daha güvenli bir seçenektir.
- Oseltamivir'in diyaliz hastalarındaki dozu belirsizdir.
- Cidofovir ve valgansiklovir kullanımı güvenli değildir.

# Antiviraller

- Gansiklovir için ciddi oranlarda doz redüksiyonu gereklidir. Diyalizablıdır, diyaliz sonrasında verilmeli.
- Asiklovir/Foskarnet için önemli oranlarda doz redüksiyonu gereklidir.
- Diyaliz hastalarında ciddi hemoliz riski nedeniyle Ribavirin kullanımı kontrendikedir

# Antiretroviraller

- Abakavir dışındaki nükleotid-revers transkriptaz inhibitörlerinin tümünde doz redüksiyonu gerekir.
- Diyaliz hastalarında en çok deneyim zidovudin iledir.
  - İnaktif metaboliti toksiktir. Bu nedenle %50 oranında doz redüksiyonu gereklidir.

# Antiretroviraller

- Atazanavir dışındaki proteaz inhibitörlerinde doz redüksiyonu gerekli değildir.
- Füzyon inhibitorlerinde (enfuvirtid) doz redüksiyonu gerekli değildir.
- Non-nükleotid revers transkriptaz inhibitörlerinde durum heterojendir.



# Antifungaller

- Konvansiyonel Amfoterisin B kullanımı sınırlıdır. Lipit bazlı formülasyonlar (Abelcet ve Ambizome) kullanılabilir.
- Flukonazol dışında diğer azollerde doz ayarlaması gerekli değildir.
- Ekinokandinlerde doz ayarlaması gerekli değildir.

# Antitüberkülozlar

- Etambutol klerensinin %80'i renal yolla olur. Bu nedenle diyaliz hastalarında ciddi oranlarda doz azaltımı önerilir.
- Rifampisin, pirazinamid, izoniazid mutad dozlarda kullanılabilir.
  - Rifampisin ilaç önemli ilaç interaksiyonlarına yol açabilir.

Ben ne yapıyorum?



# Cep telefonuma bakıyorum!



KLERENS



İTERAKSİYONLAR



DOZ-İTERVAL