

**AMİNOGLİKOZİTLERİN YENİDOĞAN BÖBREK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ***

Dr. Güler DİNDAROĞLU**
Dr. Enver HASANOĞLU***
Dr. Selim KURTOĞLU****

ÖZET : Bu araştırma hastanemizde yatan ve tedavi amacıyla gentamisin veya tobramisin alan 40 yenidoğan bebek üzerinde yapıldı. Tedavi öncesi ve 10 günlük tedavi sonrası BUN, kreatinin, serum ve idrarda beta - 2 mikroglobulin, serum ve idrar osmolalite değerleri ölçüldü ve aynı yaş grubunda 10 sağlıklı bebek kontrol grubu olarak incelendi.

Bulgulara dayanarak 10 günlük tedavi süresince gentamisin ve tobramisin nefrotoksik bir etki göstermediği sonucuna varıldı.

**EFFECTS OF AMINOGLYCOSIDES ON THE RENAL
FUNCTIONS OF NEWBORN INFANTS**

SUMMARY : This investigation was carried out in 40 newborn babies who were given gentamicin or tobramycin. Creatinin, BUN, serum and urine osmolality and beta - 2 microglobulins were measured both before and after ten days of therapy. Same procedures were carried out in 10 healthy newborns as a control group.

Based on our results, we concluded that gentamicin or tobramycin therapy for ten days have not any nephrotoxic effects.

KEY WORDS. gentamicin, tobramycin, nephrotoxicity

Aminoglikozitler son yıllarda çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanım alanına girmiştir (5). Bu tür ilaçlar glomerullardan değişmeden atılıp proksimal tubuluslarda reabsorbe olurlar ve

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Çalışmalarından.

(**) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, SSK Hast. Manisa.

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Profesörü.

(****) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı Yrd. Doçenti.

hücreler içinde birikerek nefrotoksisiteye sebep olurlar (4). Deneysel çalışmalarda bu ilaçlar yüksek dozda kullanılarak nefrotoksik etkileri tespit edilmiştir (9, 12, 19). Nefrotoksisitenin belirlenmesinden son yıllarda beta - 2 mikroglobulinin güvenilir ve erken bir kriter olduğu ortaya konulmuştur (15, 17). Beta - 2 mikroglobulin böbreklerde glomerullardan filtre olur ve yaklaşık % 99.9'u proksimal tubuluslardan reabsorbe olarak çok az kısmı idrarla atılır (7, 18). Bu maddenin miktarı glomerul hastalıklarında serumda, tubuler bozukluklarda ise idrarda yükselir.

Çocukluk yaş grubunda ve özellikle yenidoğanda gentamisin ve tobramisin nefrotoksisitesi ile ilgili çalışmaların çok kısıtlı olmasını dikkate alarak (10, 13, 21) bu ilaçların nefrotoksik etkilerini araştırmayı planladık.

MATERYAL VE METOD : Bu çalışma Mart 1984 - Temmuz 1984 tarihleri arasında yenidoğan servisinde yatan ve gentamisin veya tobramisin tedavisi alan 40 yenidoğan bebek üzerinde yapıldı. Bebeklerin yarısı gentamisin diğer yarısı ise tobramisin tedavisi alanlardan oluşuyordu. Yaşları 7 günden kısa olan bebeklere gentamisin 5 mgr/kg, tobramisin 4 mgr/kg/gün 2 dozda i.m., 7 günden fazla olan bebeklere gentamisin 7.5 mgr/kg, tobramisin 6 mgr/kg/gün 3 dozda i.m. uygulandı. Kadın - doğum servisinde bulunan 10 sağlıklı yenidoğan bebek kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunda 1. ve 10. günlerde çalışmalar yapıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve 10 günlük tedaviyi takiben BUN, serum kreatinin, kreatinin klirensi, serum ve idrar osmolalite ve beta - 2 mikroglobulin değerleri ölçüldü.

Serum ve idrar osmolalitesi Halbmikroosmometar ile ölçüldü. Serum ve idrarda kreatinin Jaffe metoduyla (24), BUN ise üreaz metoduyla (14) ölçüldü. Serum ve idrar beta - 2 mikroglobulin taini RIA metoduyla Phadebas beta - 2 mikrotest kiti kullanılarak ölçüldü (25). Tedavi öncesi ve sonrası değerler eşler arası farkın önemlilik testi, kontrol grubu ile hasta grubunun ilk değerleri Mann Whitney - U testi ile değerlendirildi (20).

BULGULAR : Gentamisin ve tobramisin tedavisi alan bebeklerin başlangıç ve 10 günlük tedavi sonrası BUN, kreatinin, kreatinin klirensi, serum ve idrar osmolalite ve beta - 2 mikroglobulin değer-

TABLO I : GENTAMİSİN VE TOBRAMİSİN KULLANIMINDAN ÖNCE VE 10 GÜN SONRA BUN KREATİNİN KREATİNİN KLİRENSİ SERUM VE İDRAR OSMOLALİTE VE BETA - 2 MİKROGLOBULİN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZELLİK	GENTAMİSİN GRUBU				TOBRAMİSİN GRUBU			
	n	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	t	p	n	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	t	p
BUN	20	18.7 \pm 2.59	1.1	>0.05	20	16.95 \pm 2.44	1.5	>0.05
Kreatinin	20	15.5 \pm 1.52	1.3	>0.05	20	11.13 \pm 1.68	1.2	>0.05
Kreatinin Klirensi	20	1.03 \pm 0.14	1.21	>0.05	20	1.1 \pm 0.25	0.2	>0.05
Serum beta - 2 Mikroglobulin	20	0.85 \pm 0.08	1.06	>0.05	20	1.0 \pm 0.25	1.4	>0.05
İdrar beta - 2 Mikroglobulin	20	31.03 \pm 7.18	1.9	>0.05	20	33.80 \pm 6.36	1.67	>0.05
Serum osmolalite	20	39.52 \pm 4.4	0.77	>0.05	20	29.5 \pm 4.34	0.32	>0.05
İdrar osmolalite	20	3.9 \pm 0.22	0.80	>0.05	20	4.22 \pm 0.48	1.9	>0.05
	20	4.4 \pm 0.42			20	3.67 \pm 0.35		
	20	560.74 \pm 101.2			20	334.66 \pm 41.08		
	20	393.44 \pm 88.01			20	352.5 \pm 77.22		
	20	268.5 \pm 5.02			20	258.75 \pm 57.88		
	20	263.5 \pm 4.76			20	254.00 \pm 10.01		
	20	314.0 \pm 70.2			20	280.25 \pm 19.5		
	20	288.0 \pm 20.01			20	250.00 \pm 14.06		

(*) İlk değerler tedavi öncesi, ikinci değerler 10 günlük tedavi sonrası değerleri ifade etmektedir.

(**) BUN mgr/dl, kreatinin mgr/dl., kreatinin klirensi ml/dk/m², serum beta - 2 mikroglobulin gamma/L, idrar beta - 2 mikroglobulin gamma/gün, serum ve idrar osmolalite mOsm/kg/su olarak ifade edilmiştir.

leri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı (Tablo I, $p > 0.05$). Kontrol grubu bebeklerin 1. ve 10. gün değerleri arasında önemli fark tespit edilmedi (Tablo II).

Gentamisin ve tobramisin alan bebeklerin başlangıç BUN, kreatininin serum - idrar osmolalitesi ve serum beta - 2 mikroglobulin değerleri ile kontrol grubu ilk gün değerleri arasında önemli fark bulunmadı. Buna karşın aynı grupların idrar beta - mikroglobulin değerleri arasındaki fark önemli bulundu ($U : 43,5 p < 0.05$).

Gentamisin ve tobramisin tedavisi alan bebeklerin 10 günlük tedavi sonrası BUN, kreatinin, serum - idrar osmolalitesi ve serum beta - 2 mikroglobulin değerleri ile kontrol grubunun 10. gün değerleri arasında önemli fark bulunmazken, idrar beta - 2 mikroglobulin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($U : 47,5 p < 0.05$).

TABLO II : KONTROL GRUBU BEBEKLERİN BİRİNCİ VE ONUNCU GÜN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özellik	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	t	p
BUN	10	13.1 \pm 1.3 12.3 \pm 0.77	0.4	>0.05
Kreatinin	10	0.9 \pm 0.10 0.85 \pm 0.11	0.5	>0.05
Serum osmolalite	10	272 \pm 7.52 285 \pm 11.81	0.8	>0.05
İdrar osmolalite	10	334.5 \pm 34.79 404.5 \pm 48.34	1.3	>0.05
Serum beta - 2 Mikroglobulin	10	2.70 \pm 0.57 2.35 \pm 0.38	0.85	>0.05
İdrar beta - 2 Mikroglobulin	10	693.5 \pm 247.07 529.9 \pm 151.5	1.32	>0.05

TARTIŞMA : Bugie ve arkadaşları 1944 yılında Streptomyces griseus'tan streptomisini elde etmesiyle başlayan aminoglikozit grubu antibiyotiklere neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin katılmıştır (5). Aminoglikozit grubu ilaçlar glomerullardan filtre olduktan sonra proksimal tubuli ve peritubuler kapillerlerden reabsorbe olurlar (5, 17). Tedavi süresi ve doz arttıkça proksimal tubulus hücrelerinde birikip nefrotoksisiteye yol açarlar. Luft ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda aminoglikozitlerin serum yarı ömrününün 30 - 35 dk olduğunu, fakat renal kortekste biriken komponentin yarı ömrününün 109 saate yükseldiğini tespit etmişlerdir (11, 12).

Aminoglikozit nefrotoksisitesi ilacın dozuna, süresine, hastanın yaşına (Yenidoğan bebekler ve yaşlılar), dehidratasyon ve diüretiklerle birlikte kullanıma göre şiddetlenir (4). Nefrotoksisite değerlendirilmesinde klasik kriterler ek olarak daha güvenilir ve değerli olan serum ve idrar beta - 2 mikroglobulin tayini kullanılmaya başlanmıştır. Beta - 2 mikroglobulin 11.800 dalton ağırlığında ve vücutta doğal olarak sentez edilen bir mikroproteindir. Böbrekten glomeruler filtrasyonla atılır ve % 99.9'ü proksimal tubulustan geri alınır ve tubuler hücrelerde katabolize edilir (7, 16,21). Normal şartlarda beta - 2 mikroglobulin idrarda çok düşük seviyede atılır. Buna karşılık tubuler fonksiyonlarda minimal bozulmalarda bile idrarla atılan beta - 2 mikroglobulin seviyesi yükselir (8).

Aminoglikozitler tubuli hücrelerinde birikerek toksisite oluşturunca beta - 2 mikroglobulinlerin geri alınımı azalarak idrarla atılan miktarı yükselir. Böylece idrar beta - 2 mikroglobulin düzeyinin artması aminoglikozit nefrotoksisitesi için erken ve değerli bir bulgu olarak kullanılabilir (5, 17). Serum beta - 2 mikroglobulin düzeyinin artışı ise glomeruler filtrasyonun bozulduğuna işaret eder.

Bu araştırmada yenidoğan bebeklere 10 günlük süre ile aminoglikozit tedavisi uygulandı. Gentamisin ve tobramisin tedavisi alan bebek grubunun her ikisinde de tedavi sonrası BUN, kreatinin değerlerinde düşme ve kreatinin klirensinde yükselme olmasına rağmen farklar istatistiksel olarak önemsiz bulundu (Tablo I, $p > 0.05$). Adult çalışmalarında gentamisin tedavisini takiben

kreatinin seviyelerinde önemli yükselmeler gözleendiği bildirilmektedir (23). Bu bulgunun aksine yenidoğan dönemi, süt çocuğu ve erişkinlerde yapılan başka çalışmalarda ise 10 günlük tedavi periyodunda serum BUN ve kreatinin değerlerinde önemli değişmeler olmadığı görülmüştür (10, 13, 16, 17, 18). Trollfors ve ark. ise serum BUN ve kreatinin değerlerinin uzun süreli aminoglikozit kullanımında yükseldiğini, glomeruler filtrasyon hızının tayininde beta - 2 mikroglobulin değerlerinin daha önemli olduğunu vurgulamışlardır (22).

Gentamisin veya tobramisin tedavisi uygulanan hastalarımızda tedavi sonunda BUN, kreatinin ve idrar beta - 2 mikroglobulin seviyelerinde hafif düşmeler gözlenmiştir. Sadece gentamisin grubunda serum beta - 2 mikroglobulin seviyesi hafif yükselmiştir (Tablo I).

Sonuç olarak hastalarımızda ne gentamisin ne de tobramisine bağlı nefrotoksisite gelişmediği anlaşılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda gentamisinin tobramisine göre daha nefrotoksik olduğu bildirilmiştir (8, 11, 19). Bu çalışmaların çoğunun deneysel olması ve yüksek doz antibiyotik kullanılması bizim bulgularımızla kıyaslamayı önlemektedir. Marks ve ark. 60 yenidoğan bebeğe gentamisin veya tobramisin tedavisi uygulamış ve tedavi bitiminde herhangi renal, hematolojik ve hepatik toksisiteye rastlamadıklarını bildirmişlerdir (13). Bizim bulgularımız da Marks ve ark. bulgularına uygunluk göstermektedir.

Gentamisin ve tobramisin tedavisi alan bebeklerin başlangıç idrar beta - 2 mikroglobulin değerleri ile kontrol grubu bebeklerin ilk gün değeri arasında ve 10 günlük tedavi sonrası idrar beta - 2 mikroglobulin seviyeleri ile kontrol grubu 10. gün değeri arasındaki farklılık önemli bulundu. Antibiyotik kullanılma gereği duyulan yenidoğan hastalıklarında idrar beta - 2 mikroglobulin değerinin yükselmiş olabileceği bu durumu açıklayabilir. Hastalıklar arasında yer alan respiratuar distress sendromu (1, 2), akciğer enfeksiyonları, asfiksi, konjenital kalp hastalığı (3) ve hiperbilirubine miada (6) tubuler disfonksiyon oluşabilmektedir. Antibiyotik ve diğer destek tedavileri ile temelde yatan hastalık düzelince tubuler disfonksiyon kendiliğinden gerilemektedir. Klinik düzelme ile bir-

likte hastalarımızın idrar beta - 2 mikroglobulin seviyelerindeki azalışı bu yolla açıklamak mümkündür.

Çalışmamızdan ortaya çıkan sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz.

1. Gentamisin veya tobramisinin yenidoğan bebeklerde 10 günlük kullanılması nefrotoksisiteye sebep olmamaktadır.

2. Yenidoğan devresinin ilk günlerinde idrar beta - 2 mikroglobulin düzeyi hipoksi ve çeşitli hastalıklara bağlı olarak yüksek bulunur. Bu devrede aminoglikozit nefrotoksisitesi değerlendirilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Aperia A, Broberger U : B₂ - mikroglobulin An indicator of renal tubular maturation anda dysfunction in the newborn. Acta Pediatr Scand 68 : 669, 1979.
2. Aperia A, Broberger O, Broberger U : Glomerular tubular balance in pre-term and full-term infants. Acta Pediatr Scand (Suppl) 305 : 70, 1983.
3. Bancalari E, Berlin JA : Meconium aspiration and other asphyxial disorders Clin Perinatol 5 : 317 1978.
4. Benette WM : Aminoglycoside nephrotoxicity. Nephron 35 : 73, 1983.
5. Blumer JL, Reed MD : Clinical pharmacology of aminoglycoside antibiotics in pediatrics. Pediatr Clin North A m30 : 195, 1938.
6. Broberger U, Aperia A : Renal function in infants with hyperbilirubinaemia. Acta Pediatr Scand 68 : 75, 1979.
7. Carcona FA, Peterson DR, Operil S : Renal tubular transport and catabolism of proteins and peptides. Kidney Int 16 : 271, 1979.
8. Fedrickson A : Renal handling of beta-2 mikroglobulin in experimental renal disease Scand J. Clin Lab Invest 35 : 591, 1975.
9. Houghton DC, Plamll CE, Bennette WM, et al : Gentamicin and tobramicin nephrotoxicity. Am J Pethol 93 : 137, 1978.
10. Kurtoğlu S, Hasanoglu E, Cinaz P ve Anarat R : Gentamisin alan yenidoğanlarda idrar beta - 2 mikroglobulin düzeyleri. XXII Türk Pediatri Kongresi, İstanbul 1983.
11. Luft FC, Kleit SA : Renal parancyhmal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. J Infect Dis 130 : 656, 1974.
12. Luft FC, Patel V, Yum MN, et al : Experimental aminoglycoside nephrotoxicity. J Lab Clin Med 86 : 213, 1975.
13. Marks MI, Duponi C, Hammer S : Evaluation of three antibiotic programs in newborns. CMA Journal 118 : 659, 1978.

14. Özkan K : Klinik Biokimya Laboratuar El Kitabı. Seyhan Matbaası, Bursa Üniversitesi Yayınları 1977, ss 212-215.
15. Sardaş O, Koç H, Konuk N : Beta -2 mikroglobulin : Yapısı, fonksiyonu, klinik anlamı ve önemi. Türkiye Klinikleri Dergisi 4 : 208, 1984.
16. Schentag J J, Sutfin TA, Flaut ME : Erly detection of aminoglycoside, nephrotoxicity with urinary beta -2 microglobulin. J Med 9 : 201, 1978.
17. Schentag J J, Flaut ME : Patterns of urinary beta -2 microglobulin excretion by patients treated with aminoglycosides. Kidney İnt 17 : 654, 1980.
18. Sherman RL, Jones L, Reidenberg MM : N - acetyl - B glucosabinidase and beta -2 microglobulin their urinary excretion in patients with renal paranchymal disease. Arch İntern Med 143 : 1183, 1983.
19. Soberon L, Bowman RL, Pastoriza E, et al2: Comparative nephrotoxicities of gentamicin netilmicin and tobramicin in the rat. J Pharmacol Exp Ther 210 : 334, 1979.
20. Sumbüllüoğlu K : Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara Matis Yayınları 1978, s 112, 186.
21. Tessin I, Bergmark J, Hiesche K, et al : Renal function of neonates during gentamicin treatment. Arch Dis Child 57 : 758, 1982.
22. Trollfors B, Norrby R : Estimation of glomerular filtration rate by serum vreatinin and serum beta -2 microglobulin. Nephron 28 : 196, 1981.
23. Weintraub RG, Duggin DG, Horvath JS : Comparative nephrotoxicity of two aminoglycosides : Gentamicin and tobramicin. Med J Aust 2 : 129, 1982.
24. White WL, Erickson MM, Stevens SC: Chemistry For The Clinical Laboratory. St Louis, The CV Mosby Co 1976, pp 102-103.
25. Wo J Floyd M, Longley MA, et al : Beta -2 microglobulin clearence as measured by radioimmunoassay. Clin Chem 26 : 1193, 1980.