

## AMFOTERİSİN B'NİN NEDEN OLDUĞU HIPOPOTASEMİDE SPIRONOLAKTON KULLANIMI

Songül ÇELEBİ ÖNDER, Meliha NALÇACI, Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA,  
Günçağ DİNÇOL\*

### ÖZET

Amfoterisin B, 35 yıldan uzun süredir klinik kullanımında bulunan, ciddi mantar infeksiyonlarında en etkili olan ilaçtır. Son yıllarda bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısında ve yoğun bakım desteğinde anlamlı artış olması ile amfoterisin B kullanımı da artmıştır. Akut lökoz ve aplastik anemi tanıları ile izlediğimiz 6 hastaya amfoterisin B (Fungizone) tedavisi uygulandı. Tedavi indikasyonu hastaların 4'ünde febril nötropenik dönemde antibiyotik tedavisine rağmen düşmeyen ateş, birinde mantar pnömonisi, birinde karaciğerde mantar infeksiyonu saptanması idi. Amfoterisin B başlandıktan sonra hipopotasemi gelişen, parenteral ve oral potasyum verilmesine rağmen hipopotasemisi kontrol altına alınamayan 6 hastanın 24 saatlik idrarında potasyum düzeyi 20 mmol' den fazla bulundu. Bu hastalara spironolakton verilerek hipopotasemi kontrol altına alındı. Bu yazıda amfoterisin B'nin neden olduğu hipopotaseminin tedavisinde spironolakton uygulanabileceği ifade edildi.

**Anahtar kelimeler:** Amfoterisin B, hipokalemi

### SUMMARY

*Treatment with spironolacton in hypokalemia caused by amphotericin B:* Amphotericin B has been in clinical use for more than 35 years but still remains the most effective drug for treatment of serious fungal infections. Its use has increased in recent years as the result of the rise in aggressive intensive care support and increased numbers of immunocompromised patients. Amphotericin B was administered to our six patients suffering from acute leukemia and aplastic anemia.

The indication of amphotericin B treatment in four patients at febril neutropenic stage was persistent fever in spite of antibiotic treatment, pneumonia caused by fungi in one, and hepatic fungal infection in one. Hypokalemia developed in all patients after treatment with amphotericin B in spite of oral and parenteral potassium supplementation, and the level of potassium was found to be over 20 mmol in their 24-hour collected urine. Hypokalemia was able to be controlled by spironolacton. It is considered here that spironolacton treatment can be administered in cases of hypokalemia caused by amphotericin B.

**Key words:** Amphotericin B, hypokalemia.

### GİRİŞ

Fungal infeksiyonlar nötropenili hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle gerektiğinde bu hastaların tedavisinde amfoterisin B kullanılması esastır. Amfoterisin B'nin en önemli yan etkisi renal toksisitesidir. Renal bozukluk glomeruler filtrasyonda azalma ve tubuler fonksiyonlarda bozukluk olarak belirir. Nefrotoksisteyi önlemek için uygun bir metod yoktur (4). Amfoterisin B'nin total dozu 1000 mg oldu-

ğunda nefrotoksistenin en erken bulguları görülmektedir (5). Amfoterisin B tedavisi sırasında böbreklerden potasyum, magnezyum, kalsiyum kaybı artar. Bu nedenle tedavi sırasında serum elektrolit konsantrasyonları ile böbrek fonksiyonlarının biyokimyasal parametreleri kontrol edilmelidir. Burada sunulan amfoterisin B tedavisi uygulanan hastalarda da hipopotasemi en sık görülen yan etki idi (1).

## OLGULAR

**Olgu 1:** 20 yaşında erkek hastaya 2 yıl önce akut lenfobastik lösemi (ALL) tanısı konularak tedavi başlandı. Yapılan kemoterapi ile remisyona elde edilen hastanın idame şeklinde kemoterapisi sürdürülürken hastalık nüks etti. Vücutta yaygın ödem, asit, ikter, hepatosplenomegali saptanan hasta yeniden yatırıldı. Nüks ALL, yaygın damar içi pıhtılaşması, akciğer tüberkülozu tanılarını ile 4'lü antitüberküloz tedavi, remisyona induksiyonu şeklinde kemoterapi ve taze dondurulmuş plazma, trombosit süspansiyonu ile destek tedavisi başlandı. Bu tedaviler sırasında febril nötropeni gelişen hastaya antibiyotik tedavisi başlandı. Bu tedavi altında ateşi düşmeyen hastanın tedavisine febril nötropeni protokolüne göre amfoterisin B eklendi. Yaygın ödem nedeni ile furosemid ve günaşırı spironolakton tedavisi verilirken normal olan serum potasyum düzeyini (4.3 mmol/l) amfoterisin B tedavisinin 3. gününde parenteral ve oral potasyum desteğine rağmen 3.4 mmol/l'ye düştü. En düşük serum potasyum değeri 3.1 mmol/l olarak saptandı. İdrarla potasyum kaybı 160 mmol/gün olan hastanın günaşırı almış olduğu 100 mg spironolakton tedavisi hergün verilmeye başlandı. Bu tedavi ile amfoterisin B tedavisi kesilinceye kadar (17.günde) belirgin hipopotasemi tekrar gözlenmedi, serum potasyum düzeyini 3.32-4.5 mmol/l arasında seyretti.

**Olgu 2:** 37 yaşında erkek hastaya 2 yıl önce idiyopatik edinsel aplastik anemi tanısı kondu. Yapılan immunosupresif tedaviye cevap alınmadı. Pansitopenik dönemde febril nötropeni gelişen hastaya uygulanan antibiyotik tedavisine rağmen ateş kontrol altına alınmadı. Amfoterisin B tedavisi başlanan hasta aynı zamanda amikasin tedavisinin 7. gününde idi. Amfoterisin B tedavisi ile birlikte oral ve parenteral potasyum verilmesine rağmen 4. günde serum potasyum düzeyini 2.5 mmol/l'ye kadar düşüdü. İdrarla potasyum kaybı 167.5 mmol/gün olan hastaya spirono-

lakton 100 mg/gün başlandı. Hipopotasemi bu tedavinin 3. gününde düzeldi, serum potasyum düzeyini normal sınırlar içinde seyretti, amfoterisin B tedavisi sonlandırılıncaya kadar hipopotasemi görülmedi.

**Olgu 3:** 31 yaşında kadın hastaya 1 yıl önce akut miyeloid lösemi (AML) tanısı ile kemoterapi yapılarak remisyona elde edildi. İlk konsolidasyon tedavisi uygulandıktan sonra yüksek doz sitozin arabinosid ile 2. konsolidasyon tedavisi yapılan hastanın febril nötropeni döneminde düşmeyen ateş nedeni ile tedavisine amfoterisin B eklendi. Bu tedavinin 11. gününde serum potasyum düzeyini 1.8 mmol/l'ye düşüdü. Total amfoterisin B dozu 550 mg olup tedavi sonlandırıldığında serum potasyum düzeyini 2.8 mmol/l oldu. Hasta tekrar ateş yüksekliği olması nedeni ile incelenirken çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde mantar pnömonisi geliştiği saptandı, tekrar tedaviye amfoterisin B eklendi, bu tedaviden önce ishal problemi de olan hastanın başlangıç serum potasyum düzeyini 2.3 mmol/l idi. Parenteral ve oral potasyum desteğine rağmen serum potasyum değeri 2. gün 2.1 mmol/l'ye düşüdü. İdrarla potasyum kaybı 54 mmol/gün olarak bulundu. Amfoterisin B tedavisinin 10. gününde spironolakton 100 mg/gün başlandı, spironolakton başlandıktan 11 gün sonra serum potasyum değeri 3.8 mmol/l oldu, daha sonra 2.4-3.0 mmol/l olarak seyretti.

**Olgu 4:** 19 yaşında erkek hastaya 1 yıl önce ALL tanısı kondu. Hasta yapılan kemoterapilerle remisyona girdi. Geç konsolidasyon tedavisi uygulanırken nüks ettiği saptanan hastaya yoğun kemoterapi uygulandı. Bu tedaviyi izleyerek febril nötropeni gelişen hastada yapılan antibiyotik tedavisine cevap alınmayınca amfoterisin B tedavisine başlandı. Tedavinin 3. gününde hipopotasemi (serum potasyum:3.1 mmol/l) gelişti. Parenteral ve oral potasyum desteğine rağmen hipopotasemisi devam eden hastanın amfoterisin B tedavisinin 28. gününde serum potasyum de-

ğeri 1.38 mmol/l' ye kadar düştü. İdrarla potasyum kaybı 126.5 mmol/gün olan hastaya amfoterisin B tedavisinin 11. gününde serum potasyum düzeyi 2.3 mmol/l iken spironolakton 200 mg/gün başlandı. Serum potasyum değeri spironolakton tedavisinin 13. gününde 4.22 mmol/l oldu, daha sonra spironolakton tedavisine devam edildiği halde 1.6-2.3 mmol/l arasında seyretti.

**Olgu 5:** 37 yaşında kadın hastaya 2 yıl önce ALL tanısı konarak kemoterapi yapılarak remisyon sağlandı. Nüks nedeni ile yeniden yatırılarak yoğun kemoterapi uygulanan hastada bu tedaviyi izleyerek febril nötropeni gelişti. Yapılan antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmeyen serum potasyum düzeyi 4.5 mmol/l olan hastaya amfoterisin B tedavisi başlandı. Bu tedavinin 4. gününde serum potasyumu 2.46 mmol/l olarak bulundu. 24 saatlik idrarda potasyum kaybı 187.6 mmol bulundu. Serum potasyum değeri 1.81 mmol/l olduğunda spironolakton başlandı. Spironolakton tedavisinin 7. gününde serum potasyum düzeyi 2.7 mmol/l oldu. Amfoterisin B tedavisi kesildikten hemen sonra serum potasyum değeri normal sınırlarda saptandı.

**Olgu 6:** 19 yaşında erkek hastaya 2 yıl önce Fanconi Aplastik Anemi tanısı kondu. Aplastik anemi tanısı ile yapılan immunosupresif tedaviye cevap alınamadı. Febril nötropeni nedeni ile antibiyotik tedavisi uygulanan hastanın bu arada karaciğerinde mantar enfeksiyonu olduğu saptandı. Hastaya parenteral ve oral potasyum desteği ile birlikte amfoterisin B tedavisi başlandı, bu tedavinin 4. gününde serum potasyum düzeyi 2.69 mmol/l bulundu. 24 saatlik idrarda potasyum kaybı 265.8 mmol/gün olarak saptandı. Spironolakton 100 mg/gün başlandıktan sonraki günden itibaren serum potasyum düzeyi normal sınırlara yükseldi. Spironolakton kesildiğinde serum potasyum düzeyi tekrar 2.5 mmol/l' ye düştü. Yeniden spironolakton verilen hastanın serum potasyum düzeyi tekrar

normal sınırlara çıktı. Tablo 1'de olgulara ait özellikler özetlendi.

## TARTIŞMA

Amfoterisin B, bir poliyen antibiyotik olup ciddi yan etkileri olmasına rağmen sistemik mantar enfeksiyonlarında en çok tercih edilen ilaçtır (6). Amfoterisin B, duyarlı fungus türlerinin hücre membranında bulunan sterollere irreversibl bir şekilde bağlanarak antibiyotiğin lipofilik kısmı ile sterol arasında oluşan hidrofobik bağlar sayesinde membranda deliklerin yada kanalların oluşmasına neden olur ve böylece membranın permeabilitesini bozar, sonuçta hücre içinden elektrolitlerin (özellikle potasyum, magnezyum) kaybına neden olarak fungusid etki oluşturur (6). Fungal membranda bulunan başlıca sterol olan ergosterolün poliyen antibiyotiklere afinitesi, memeli hücre membranındaki başlıca sterol olan kolesterolden daha güçlüdür. Amfoterisin B'nin terapötik indeksi düşüktür, en ciddi yan etki böbrekler üzerine olmaktadır (3,6). Amfoterisin B tedavisi başlanan hastaların çoğunda glomerul filtrasyon hızı azalır, tubulus hücrelerinde oluşturduğu hasar sonucunda potasyum, magnezyum, kalsiyum kaybını artırır, hidrojen iyonu itrahını azaltır, azotemi, silindirüri, renal tubuler asidoz yapar (1,5,6). Nefrotoksisiteyi önlemek için uygun bir metod yoktur (4). Tiazid diüretikleri ve kortikosteroid ilaçlar gibi hipokalemi yapıcı ilaçlar birlikte verildiğinde amfoterisin B'nin hipokalemi yapıcı etkisi artar. İlacın bırakılması genellikle böbrek fonksiyonlarını geriye dönüştürür (5), yüksek dozlarda kullanılmışsa kalıcı hasar olabilir. Amfoterisin B'ye bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi için dopamin verilmesi denenmiş ancak pek etkili olmadığı görülmüştür (2). Burada sunulan hastalarda aminoglikozidler, kortikosteroidler gibi hipopotasemiye katkıda bulunduğu bilinen diğer ilaçların birlikte kullanımının hipopotasemiyi artırabileceği düşünüldü. Hastalarımızda kan aldosteron

Amfoterisin B'nin Neden Olduğu Hipotasemide Spironolakton Kullanımı

Tablo 1. Amfoterisin B kullanımları olguların özellikleri

	1.VAKA	2.VAKA	3.VAKA	4.VAKA	5.VAKA	6.VAKA
Tam	ALL, akciğer tüberküloz, HBsAg taşıyıcısı, yaygın damar içi pıhtılaşması	İdiopatik edinsel aplastik anemi, akciğer tüberkülozu	AML	ALL	ALL	Aplastik anemi (Fanconi)
Yaş, cins	20, erkek	37, erkek	31, kadın	19, erkek	37, kadın	19, erkek
Amfoterisin B tedavi indikasyonu	Febril nötropeni	Febril nötropeni	Febril nötropeni, mantar pnömonisi	Febril nötropeni	Febril nötropeni	Karaciğerde mantar absesi
Tedavi öncesi kullanılan ilaçlar	Rifampisin, INH, morfazinamid, siprofloksasin, sefepim, lamivudin, furosemid, spironolakton, prednizolon, sitozin arabinozid	Rifampisin, INH, etambutol, morfazinamid, G- CSF oksimetalon, amikasin, seftazidim, vankomisin	Teikoplanin, amikasin, meropenem	Siprofloksasin, amikasin	İmipenem, amikasin, asiklovir, vankomisin	Ampisilin-sulbaktam, flukonazol
Amfoterisin B ile birlikte kullanılan ilaçlar	Rifampisin, INH, morfazinamid, lamivudin, furosemid, spironolakton, imipenem, vankomisin, prednizolon	Rifampisin, INH, etambutol, morfazinamid, imipenem, G- CSF, oksimetalon, amikasin, vankomisin	İmipenem, amikasin, teikoplanin	Prednizolon, etoposid, siklofosfamid, imipenem, siprofloksasin, amikasin	İmipenem, amikasin, asiklovir, vankomisin	Sefazolin, vankomisin, imipenem, G-CSF
İzlenen anılan potasyum miktarı	160 mmol/gün	167.5 mmol/gün	54 mmol/gün	126.5 mmol/gün	187.6 mmol/gün	265.8 mmol/gün
Amfoterisin B tedavisi ile hipotasemi başlangıcı	Tedavinin 2. gününde	Tedavinin 4. gününde	İlk tedavinin 11. gününde ikinci tedavinin 3. gününde	Tedavinin 3. gününde	Tedavinin 3. gününde	Tedavinin 4. gününde
En düşük serum potasyum düzeyi	3.1 mmol/l	2.5 mmol/l	1.8 mmol/l	1.38 mmol/l	1.8 mmol/l	2.69 mmol/l
Potasyum desteği (oral+parenteral)	80 mmol/gün	100 mmol/gün	100 mmol/gün	80 mmol/gün	80 mmol/gün	100 mmol/gün
Spironolakton dozu	100 mg/gün	10 mg/gün	100 mg/gün	200 mg/gün	100 mg/gün	100
Spironolakton tedavisine cevap	2.gün tam düzelme	3.gün tam düzelme	10.gün kısmen düzelme (serum potasyum: 2.6 mmol/l)	6.gün kısmen düzelme (serum potasyum düzeyi: 2.3 mmol/l)	3.gün kısmen düzelme (serum potasyum düzeyi: 2.7)	3.gün tam düzelme (serum potasyum düzeyi: 3.5-5.1 mmol/l)

düzeylerine bakılmamış olmasına rağmen amfoterisin B verilen ve hipopotasemi gelişen hastalarda muhtemelen yüksek aldosteron düzeyinin olduğu düşünülerek aldosteron antagonisti olan spironolakton kullanıldı. Spironolakton tedavisi ile kan potasyum düzeyi 3 hastada normal sınırlara, 3 hastada ise normale yakın düzeylere yükseltilebildi. Böylece spironolakton tedavisi ile hipopotaseminin kontrol altına alındığı düşünüldü. Amfoterisin B kullanan hastalarda 24 saatlik idrarda potasyum kaybı 20 mmol/gün' den fazla ise ve kan aldosteron düzeyi yüksek ise hipopotasemi önlemek için spironolakton kullanılabileceği düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Bernardo JF, Murakami S, Branch RA, Sabra R: Potassium depletion potentiates amphotericin-B-induced toxicity to renal tubules. *Nephron*; 70:235 (1995).
2. Camp MJ, Wingard JR, Claire E, et al: Efficacy of low-dose dopamine in preventing amphotericin B nephrotoxicity in bone marrow transplant patients and leukemia patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 42:3103 (1998).
3. Gulati M, Bajad S, Singh Si Ferdous AJ, Singh M: Development of liposomal amphotericin B formulation. *J Microencapsul*; 15:137 (1998).
4. Majer J, Duobek M, Vorlicek J: Must we really fear toxicity of conventional amphotericin B in oncological patients?. *Support Care Cancer*; 7:51(1999).
5. Mota HF, Gastelbondo R, Saracho PN: Nephrotoxicity by amphotericin B. *Bol Med Hosp Infant Mex*; 38:941(1981).
6. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J: Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol*; 6 (1995).