

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE  
ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI**

**Uzm. Dr. Hüseyin Serdar SAVACI**

**İZMİR  
ŞUBAT-2016**



**T.C.  
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE  
ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Tuğba YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI  
Uzm. Dr. Hüseyin Serdar SAVACI**

**İZMİR  
ŞUBAT-2016**

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE ETKİ  
EDEN FAKTÖRLER**

**TEZİ HAZIRLAYAN**

**Dr. Tuğba YILDIRIM**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Uzm. Dr. Hüseyin Serdar SAVACI

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye : Doç. Dr. Yücel KARAMAN

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye : Uzm. Dr. Hüseyin Serdar SAVACI

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Mehmet Ali MALAS  
Tıp Fakültesi Dekanı

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi süresince eğitimimize büyük katkıları olan hocalarımıza, mesleki bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan kliniğimiz uzman doktorlarına, bu zorlu asistanlık sürecinde birçok anı paylaştığımız asistan arkadaşlarıma ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Şubat 2016

Tuğba YILDIRIM



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>KABUL VE ONAY</b>	<b>I</b>
<b>ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR</b>	<b>II</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>III</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>VI</b>
<b>TABLolar VE GRAFİKLER</b>	<b>VII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Polimiksinler</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Kolistin</b>	<b>5</b>
<b>2.3. Akut Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Terminoloji</b>	<b>11</b>
2.3.1. Prerenal ve renal azotemi	12
2.3.2. Postrenal azotemi	13
<b>2.4. Akut Böbrek Hasarı Tanımı ve Terminoloji</b>	<b>14</b>
2.4.1. Akut Kidney Injury Network (AKIN) tanımı ve kriterleri	14
<b>2.5. Kolistin Nefrotoksisitesi</b>	<b>15</b>
<b>2.6. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri</b>	<b>16</b>
2.6.1. SOFA skorlama sistemi	16
2.6.2. APACHE II skorlama sistemi	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>20</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>22</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>40</b>
<b>7. TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>42</b>
<b>8. İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>43</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>
<b>10. EKLER</b>	<b>48</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ABH:** Akut böbrek hasarı

**ABY:** Akut böbrek yetmezliği

**ADQI:** Acute Dialysis Quality Initiative (Akut Diyaliz Kalite Girişimi)

**AKIN:** Akut Kidney Injury Network (Akut Böbrek Hasarı Ağı)

**APACHE:** Acute Physiological and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

**ARF:** Acute renal failure (Akut böbrek yetmezliği )

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**Ca :** Kalsiyum

**CMS:** Colistimethate sodium (kolistimetat sodyum)

**CRP:** C-reaktif protein

**dL:** Desilitre

**ESICM:** European Society of Intensive Care Medicine (Avrupa Yoğun Bakım Derneği)

**dk:** Dakika

**DKB:** Diastolik kan basıncı

**DM:** Diyabetes mellitus

**FDA:** Food and Drug Administration

**FENa<sup>+</sup> :** Fraksiyonel sodyum ekskresyonu

**GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

**HT:** Hipertansiyon

**IM :** İntramusküler

**IU:** İnternational unit (Uluslararası ünite)

**IV :** İntravenöz

**K:** Potasyum

**KAH:** Koroner arter hastalığı

**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalığı Global Çıktıları İyileştirme)

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**kg:** Kilogram

**L:** Litre

**mg:** Miligram

**mL:** Mililitre

**Mg :** Magnezyum

**MEq:** Milliequivalent (miliekivalan)

**MIU:** Milli-international unit (Mili uluslararası ünite)

**mmHg:** Milimetre civa

**mmol:** Millimole (Milimol)

**mm<sup>3</sup>:** Milimetreküp

**MODS:** Multiple Organ Dysfunction Score (Çoklu Organ Yetmezliği Skoru)

**MV:** Mekanik ventilasyon

**Na:** Sodyum

**ng:** Nanogram

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**P:** Fosfor

**PAH:** Periferik arter hastalığı

**PLT:** Platelet (trombosit)

**RIFLE:** Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease  
(Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek fonksiyon kaybı ve Son dönem böbrek hastalığı)

**RRT:** Renal replasman tedavisi

**SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetmezliği  
Değerlendirmesi)

**SKB:** Sistolik kan basıncı

**SS:** Standart sapma

**uL:** Mikrolitre

**WBC:** White blood cell (Lökosit)

**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

**µg:** Mikrogram



## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 1:</b> Polimiksin B ve E'nin (kolistin) molekül yapısı	4
<b>Şekil 2:</b> Bakteri hücre membranındaki anyonik lipopolisakkarid moleküller ve katyonik polimiksin molekülleri	6
<b>Şekil 3:</b> Kolistinin caspase ve sitokrom sistemi üzerine etkisi	7
<b>Şekil 4:</b> Kolistimetat sodyumun metabolizması	9



## TABLolar VE GRAFİKLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1:</b> Azotemide idrar indeksleri	13
<b>Tablo 2:</b> AKİN evreleri	15
<b>Tablo 3:</b> SOFA skollama sistemi	17
<b>Tablo 4:</b> APACHE II skollama sistemi	19
<b>Tablo 5:</b> Bulgular-hasta özellikleri	23
<b>Tablo 6:</b> Hastaların SOFA ve APACHE II skorları	25
<b>Tablo 7:</b> Kolistin kullanımı ile ilgili özellikler ve gelişen AKİN düzeyleri	26
<b>Tablo 8:</b> Laboratuvar özellikleri	30
<b>Tablo 9:</b> Ek hastalık özellikleri	32
<b>Tablo 10:</b> Hastaların aldığı diğer antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler	35
<b>Grafik 1:</b> Hasta sayısı-böbrek hasarı oluşum günü	25

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştiren *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii*, *klebsiella pneumoniae* gibi sorunlu mikroorganizmaların tedavisinde tercih edilen ajanlardır (1,4). 1962 yılında klinik kullanıma giren polimiksinlerin, sık görülen nefrotoksik yan etkiler nedeniyle 1980'li yıllarda kullanımı sınırlanmıştır (1,2,4). Son yıllarda ise dirençli bakteriler ve sınırlı antibiyotik seçeneği nedeniyle tekrar tercih edilmektedirler (1,4). Polimiksinler *bacillus polymyxa* *subspecies colistinus* tarafından ribozom dışı sentez edilirler. Kimyasal olarak beş farklı bileşikten (polimiksin A-E) oluşurlar. Klinikte yalnızca polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır (2).

Kolistin polimiksin grubundan bir antibiyotiktir. Polimiksin E olarak bilinen eski ve spesifik bir ajandır (1).

Klinikte çoklu antibiyotik direnci geliştiren *acinetobacter baumannii*, *pseudomonas aeruginosa*, *klebsiella pneumoniae* gibi bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç varlığında kullanılması önerilmektedir. Dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan özellikle hastane kökenli; pnömoni, bakteriyemi, cerrahi alan ve kateter enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarında, ayrıca kistik fibrozisli hastaların tedavisinde ve transplant hastalarında *pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonlarının tedavisinde kullanılabilir. (2)

İki formu bulunmaktadır. Bunlar kolistin sülfat ve kolistimetat sodyumdur (1,2). En sık kullanılan parenteral form kolistimetat sodyumdur (1,5). Kolistimetat sodyum bir ön ilaçtır ve spontan hidrolize olur; aktif form olan kolistine dönüşür. İntravenöz (iv), intramüsküler (im), inhaler, intratekal ve intraventriküler olarak uygulanabilmektedir (2,3). Hastanemizde kullanılan flakonlardaki kullanılan form da kolistimetat sodyumdur.

Kolistinin nefrotoksisite yan etkisi yaygın ve bilinmektedir (2,3). Kolistimetat sodyum 1975 öncesi çoğunlukla ve günümüze göre yüksek dozlarda kullanılmıştır; nefrotoksisite oranı ise ortalama % 30 (% 20-50) olarak saptanmıştır. Son 15 yıllık

dönemdeki çalışmalarda ise nefrotoksisite oranı yaklaşık % 15 (% 6-55) dolaylarındadır (3). Sık görülen bu yan etki kolistinin klinik kullanımını sınırlamaktadır.

Çalışmamızda 2013 Mayıs ve 2015 Mayıs tarihleri arasında hastanemizde anestezi yoğun bakımda kolistin tedavisi almış olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma yatış nedenleri, yoğun bakım yatışında ve kolistin kullanımının başladığı gün SOFA ve APACHE II skorları, yoğun bakım yatış süreleri, ek hastalık varlığı, laboratuvar özellikleri, kolistin kullanım öncesi kreatinin düzeyi, maksimum kreatinin düzeyi, kolistin kullanım süresi, günlük ortalama doz, kolistin kullanım öncesi ve kolistinle birlikte hastanın aldığı diğer antibiyotikler ve antiviral tedaviler değerlendirildi. Nefrotoksisite gelişmiş ve gelişmemiş hastalar tüm bu özelliklerle karşılaştırıldı. Nefrotoksisite gelişen hastaların maksimum AKIN düzeyi ve kaçınıcı gün hasar geliştiğı değerlendirildi.

Çalışmamız ile çoklu antibiyotik direnci geliştiren etkenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ancak nefrotoksisite yan etkisi nedeniyle kullanımını sınırlanan kolistinin, yoğun bakımda nefrotoksisitesini etkileyen tedavi modalitelerini ve faktörleri belirleyip kolistini etkin ve güvenli kullanabilmeyi hedefliyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polimiksinler

Polimiksinler eski bir ilaç grubudur. 1947 yılında keşfedilmiştir. Klinikte 1962 yılında kullanılmaya başlanmış, daha sonra antipsödomonal aminoglikozidlerin yaygınlaşmasıyla daha az tercih edilmişlerdir. Nefrotoksik yan etkiler nedeniyle 1980’lerde topikal ve oral olarak sınırlı alanda kullanılmışlardır. Uzun yıllar kistik fibrozisli hastalar dışında tercih edilmemişlerdir. Ancak pseudomonas aeruginosa, acinetobacter baumannii, karbapenem dirençli enterobacteriaceae ve antibiyotik direnci geliştiren diğer gram negatif basiller nedeniyle günümüzde kullanımı tekrar gündeme gelmiştir (1,2,13).

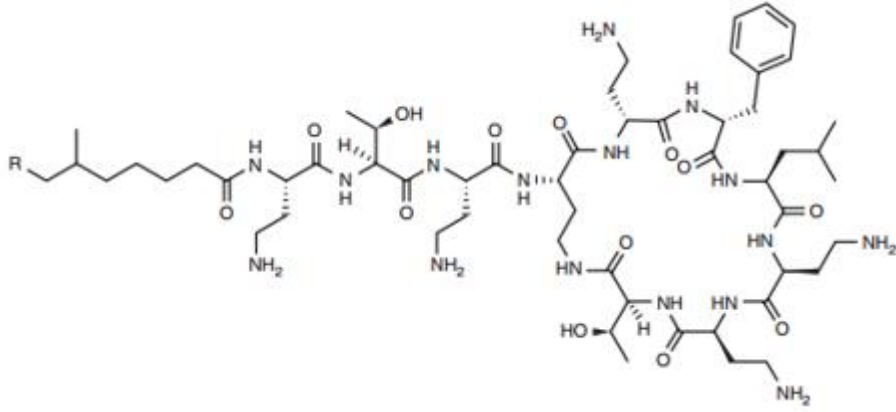
Polimiksinler A’dan E’ye kadar beş grupta sıralanmaktadır. Bunlardan polimiksin B ve polimiksin E tedavi amacıyla kullanılmaktadır (1,2).

#### 2.1.1. Polimiksinlerin yapısı

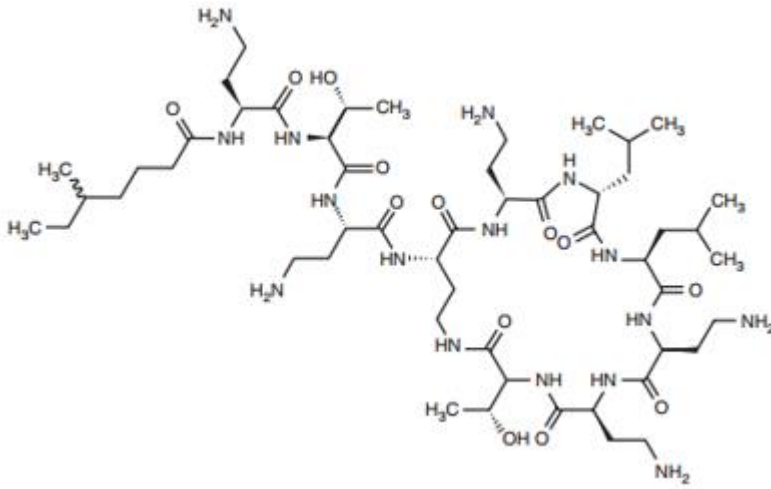
Polimiksinler gram pozitif yapıdaki “*bacillus polymyxa subspecies colistinus*” tarafından ribozom dışı sentez edilirler (2,7). Polimiksin B ve E moleküler ağırlıkları 1000 ve daha üzerinde olan geniş katyonik polipeptid deterjanlardır (1).

Genel olarak yapıları peptid halka ve uzun hidrofobik kuyruktan oluşur (7). Şekil 1’de polimiksin B ve E (kolistin) molekül yapısı görülmektedir (9).

Polimiksin B sülfat *bacillus polymyxa*’dan elde edilen bir grup polipeptid yapıda antibiyotiktir (7).



A- Polimiksin B



B- Polimiksin E (kolistin)

Şekil 1. Polimiksinlerin molekül yapıları, peptid halka ve uzun hidrofobik kuyruk

A- Polimiksin B

B- Polimiksin E (kolistin)

## 2.2. Kolistin

Polimiksinler grubunda yer alır. Polimiksin E olarak bilinir. *Bacillus colistinus*'dan izole edilmiştir. Kolistinin iki farklı formu mevcuttur. Bunlar

- 1- Kolistimetat sodyum (CMS) (kolistin metan sülfat, pentasodyum kolistimetansülfat, kolistin sülfonil metat)
- 2- Kolistin sülfat

Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum, yapılarındaki yağ asitleri nedeniyle farklı özelliklere sahiptir. Kolistimetat sodyum, kolistin sülfata göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür (2).

Kolistin sülfat oral, topikal ve inhaler formlarda kullanılmakta, oral emilimi olmadığından daha çok bağırsak dekontaminasyonu amacıyla uygulanmaktadır. Kolistimetat sodyumun ise intravenöz, intramüsküler ve inhaler formları mevcuttur. Ayrıca intratekal ve intraventriküler olarak dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında uygulanabilir (2).

Kolistin sülfat katyonik ve stabil bir moleküldür, kolistimetat sodyum (CMS) ise kolistinin inaktif formu olduğu için anyonik ve stabil olmayan bir moleküldür. Bir ön ilaç olan kolistimetat sodyum, vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür. Hidroliz aktivite açısından önemli bir aşamadır (2).

### 2.2.1. Etki mekanizması

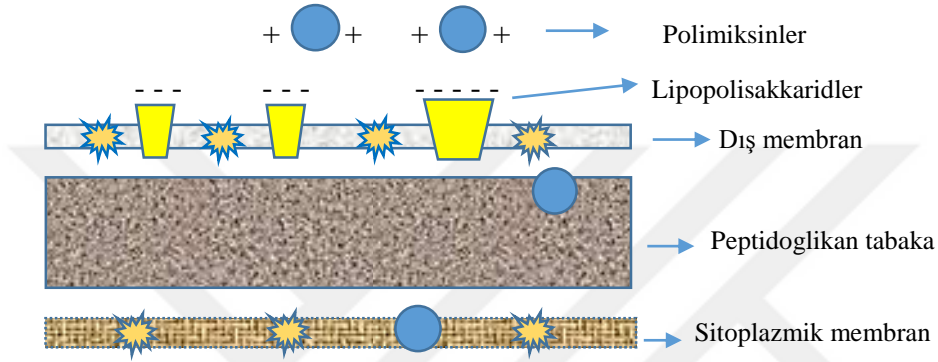
Kolistinin bakterisidal ve anti-endotoksin etkinliği bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliği doz bağımlıdır (8).

Katyonik yapıda bir peptid olan kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik özelliği ile gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan, anyonik yapıdaki lipopolisakkaridlere bağlanır. Hücre membranında bulunan lipopolisakkarid moleküller katyonik bir peptid olan polimiksin için yüksek bir bağlanma bölgesi oluşturur. Bu bağlanma elektrostatik bir etkileşim oluşturur. Lipopolisakkarid moleküllerini stabil halde tutan kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) ve magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) gibi katyonların yerini değiştirir. Kalsiyum ve magnezyum iyon dengesi bozulur. Bu etki dış membranda bozulma ve permeabilite artışı ile bakteri hücre içeriğinin dışarı sızarak bakterinin ölümüne neden olur (1,2). Şekil 2'de hücre membranındaki anyonik

lipopolisakkarid moleküller ve katyonik polimiksin molekülleri görülmektedir (10).

Kolistinin antibakteriyel etkisine ek olarak anti-endotoksin aktivitesi de mevcuttur. Gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkarid moleküller endotoksin özelliğindeki lipid A bölgeleri içerir. Kolistin bu bölgelere bağlanarak endotoksinin etkisini bloke eder (2,6,7).

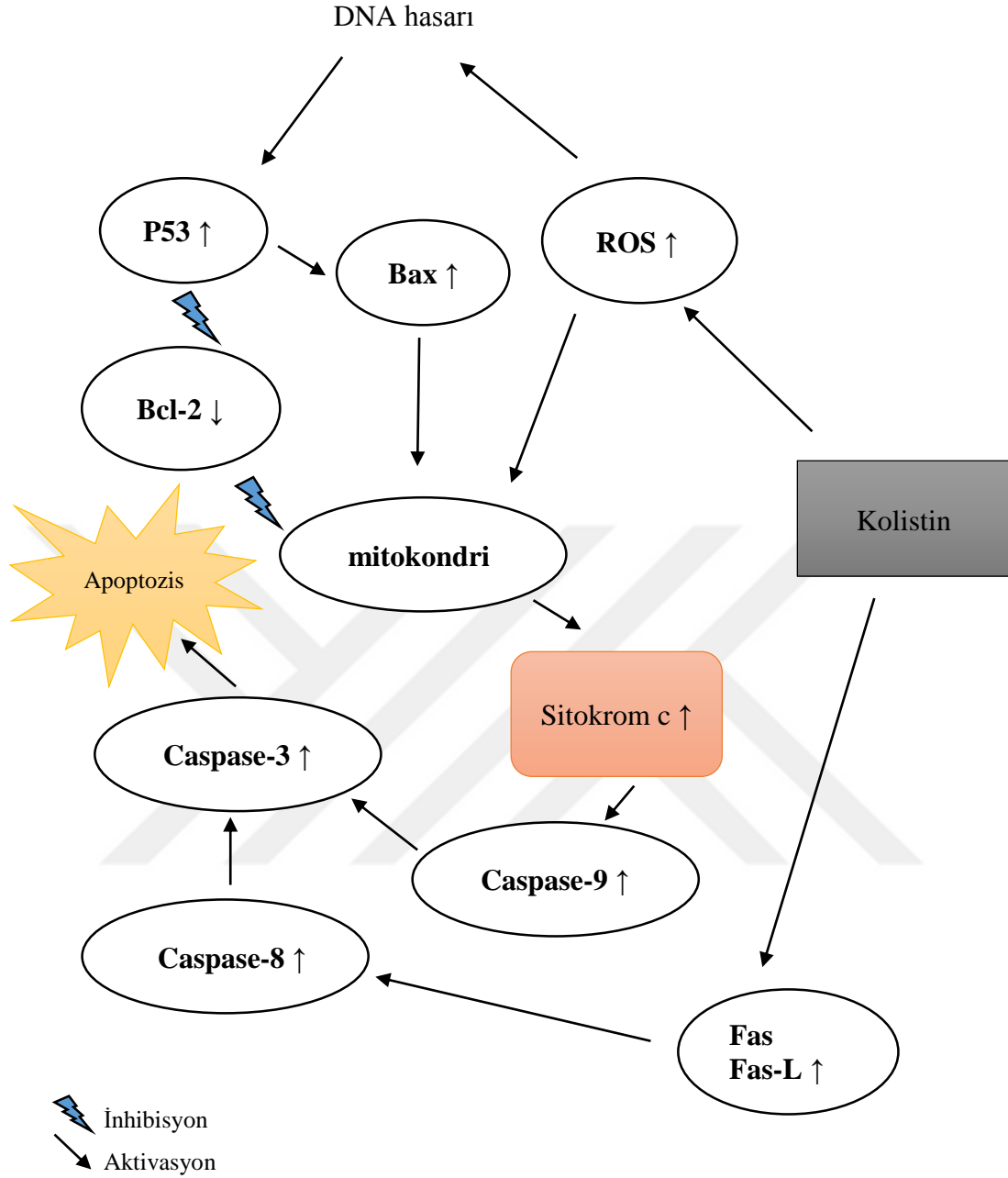
Bakterilerin kolistin duyarlılığı, hücre membranının içerdiği fosfolipid miktarı ve ortamda bulunan divalan katyonların düzeyine bağlıdır (2).



Şekil 2. Bakteri hücre membranındaki anyonik lipopolisakkarid moleküller ve katyonik polimiksin molekülleri

Yapılan son çalışmalarda caspase ve sitokrom sistemi üzerinden, DNA hasarına neden olarak hücreyi apoptozise götürdüğü düşünülmektedir. Şekil 3'de kolistinin caspase ve sitokrom sistemi üzerine etkisi görülmektedir (11).





Şekil 3. Kolistinin caspase ve sitokrom sistemi üzerine etkisi

### 2.2.2. Etki spektrumu

Kolistin *Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Enterobacter species*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Citrobacter species*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* ve *Yersinia pseudotuberculosis* üzerinde bakterisidal etkinlik göstermektedir. *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarında genellikle etkindir, ancak duyarlılık

değişebilir (2,6). Kolistinin bazı mikobakteri türlerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar; *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* ve *Mycobacterium smegmatis*'tir (2,6).

*Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus species*, *Providencia species*, *Serratia species*, *Edwardsiella species* ve *Brucella species* kolistine doğal dirençlidir (2,6).

Bunun dışında kolistin gram negatif ve pozitif aerobik koklar, gram pozitif aerobik basiller, tüm anaeroplara, mantarlar ve parazitlere etkili değildir (6).

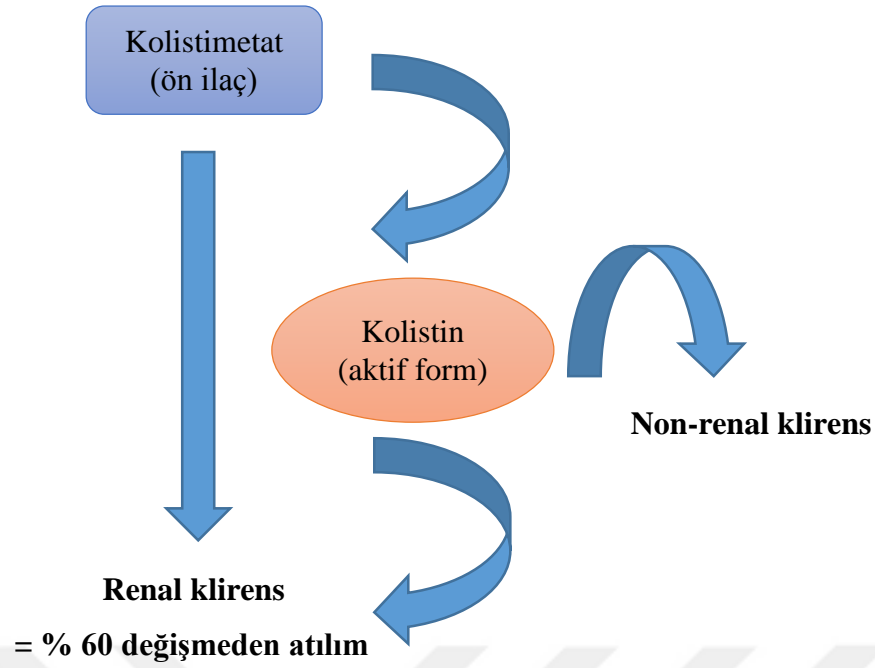
### 2.2.3. Farmakokinetik özellikleri

Her ne kadar kolistin ve kolistimetat literatürde birlikte kullanılan terimler olsa da fizyolojik pH'da kolistin bir polikasyon, kolistimetat bir polianiyondur. Kolistimetat *in vitro* ve *in vivo* stabil değildir, plazmada hidrolize olur ve aktif formu olan kolistine dönüşür (2,8).

Kolistinin plazma tepe konsantrasyonu intravenöz kullanımında, intramusküler kullanıma göre daha yüksektir. Fakat serum düzeyi intravenöz kullanımda hızlı düşüş göstermektedir (2).

Kolistin plazma proteinlerine % 50 oranında bağlanmaktadır. Kolistinin dokulara dağılımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Biliyer sistem, akciğer, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı (BOS), kemik ve eklem sıvılarına sınırlı düzeyde geçer. *In vitro* çalışmalarda inflamasyon varlığında BOS'a serum düzeyinin % 25'inin geçtiği gösterilmiştir. İnflamasyon yok ise BOS'a geçiş oranı % 5'tir. Kolistinin yüksek moleküler ağırlığı ve polarite nedeniyle dokulara dağılımının iyi olmadığı düşünülmektedir (2).

Kolistimetat sodyumun (CMS) % 60'ı glomerüler filtrasyon yoluyla böbreklerden atılır. Bir kısmı da aktif form olan kolistine hidrolize olur. Kolistin renal tübüler geri emilime uğrar ve öncelikli olarak böbrek dışı yollarla temizlenir. Böbrek dışı yollarla kolistinin klirensinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Şekil 4'de kolistimetat sodyumun metabolizması görülmektedir (12).



Şekil 4. Kolistimetat sodyumun metabolizması

#### 2.2.4. Kullanım şekilleri ve dozları

Kolistin farklı ülkelerde farklı formlarda ve dozlarda kullanılmaktadır. Piyasada baz kolistin veya kolistimetat sodyum içeren farklı formüller mevcuttur ve dozaj olarak bazı ürünler miligram (mg) bazıları ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmaktadır (2).

Ortalama 1 mg baz kolistin, 2.67 mg kolistimetat sodyuma eşittir. Baz kolistinin 1 mg'ı 30.000 IU'ye eşit iken, 1 mg kolistimetat sodyum 12.500 IU'dir (2).

Ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kolistimetat sodyum, böbrek fonksiyonları normal hastalarda 2.5-5 mg/kg/gün'dür. Maksimum dozu 300 mg'dır. 2-4 dozda, ıv kullanım için onay almıştır. İngiltere'de kolistimetat sodyum, 60 kg'ın altındaki hastalarda 4-6 mg/kg/gün dozda, 3 dozda ıv olarak verilir. 60 kg'ın üstündeki hastalarda ise 3 x 80-160 mg veya 3 x 1-2 MIU (maksimum 480 mg veya 6 MIU) şeklinde uygulanmaktadır (2,6,8).

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kolistin dozunun ayarlanması gerekir. 2010 Sanford kılavuzunda;

- Kreatinin klirensi normal ise 3 x 80-160 mg
- Kreatinin klirensi 50-90 ml/dk ise 2 x 160 mg

- Kreatinin klirensi 10-50 ml/dk ise 1 x 160 mg
- Kreatinin klirensi < 10 ml/dk ise 36 saatte bir 160 mg'dır.

Ayrıca, hemodiyaliz hastalarına diyaliz sonrası 80 mg ek doz yapılması önerilmektedir (2).

Kolistin inhaler formda da kullanılmaktadır. CMS 40 kg'ın altında olan hastalarda 2 x 40 mg (2 x 500.000 IU), 40 kg'ın üstünde olan hastalarda ise 2 x 80 mg (2 x 1 MIU) dozunda uygulanmaktadır (2,6). Kistik fibrozisli hastalarda ve ventilatörle ilişkili pnömonilerde kullanılmaktadır (2).

İntratekal ve intraventriküler olarak da uygulanabilir. İntratekal dozu 3.2-10 mg/gün (40.000-125.000 IU), intraventriküler dozu 10-20 mg/gün (125.000-250.000 IU) uygulanmaktadır (2,6).

#### 2.2.5. Yan etkileri

Bilinen en önemli yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Bu etkiler doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür (2,6,25-29).

Nörotoksisiteye bağılı olarak parestezi, görsel değişiklikler, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromusküler blokaj gelişimi izlenebilir. Nöromusküler blokaj nedenli kas güçsüzlüğü ve apne görülebilir. Kolistin kullanımına bağılı nörotoksisite gelişme oranı ise % 0-7 olarak rapor edilmiştir (2,6).

Nefrotoksisiteden kolistinin böbrek atılımı sırasında tübüler reabsorpsiyona uğrayarak konsantrasyonunun artışı sorumlu tutulmaktadır. Kolistin kullanımına bağılı renal proksimal tübül hasarı görülür. Nefrotoksisite tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar ciddi olabilir (2,6).

Nefrotoksisite gelişiminde risk faktörü olarak ileri yaşın, beraberinde nefrotoksik başka ilaç kullanımının, kolistin kullanım süresi ve dozunun etkili olduğu saptanmıştır (2,14). Çeşitli çalışmalarda kolistin kullanılan hastalarda nefrotoksisite gelişme oranı %6-55 olarak bildirilmiştir (14).

Bu yan etkilere ek olarak nadiren cilt döküntüleri, kaşıntı, ilaç reaksiyonu ve gastrointestinal problemlere neden olabilir (2,6).

### 2.3. Akut Böbrek Yetmezliği Tanım ve Terminoloji

Böbrek yetmezliğini tanımlayabilmek için öncelikle böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Klinikte böbreğin fonksiyonunu değerlendirmede serum kreatinini, kan üre azotu, kreatinin klirensi, proteinüri, idrar indeksleri ve diğer laboratuvar ölçümleri kullanılmaktadır;

**Kreatinin:** Serum kreatinin konsantrasyonları genellikle glomerüler filtrasyon hızını (GFH) belirlemede kullanılırlar. Protein metabolizmasından ve renal tübüllerdeki sıvı akım hızından etkilenmez. İskelet kası kitlesinden etkilenmektedir. Yaşlılarda GFH ve kas kütlesi birlikte azaldığından normal serum kreatinin konsantrasyonları devam eder. Böylece GFH'deki azalma yaşlılarda kas kitlesindeki azalmadan dolayı maskelenebilir ve GFH'deki azalmaya rağmen serum kreatinini normal seviyelerde kalır. Bununla birlikte yaşlı hastalarda serum kreatinin konsantrasyonlarındaki hafif artış bile belirgin renal hastalığı gösterebilir (16,21).

**Kreatinin klirensi:** Kreatinin klirensi verilen bir serum kreatinin konsantrasyonu için glomerüllerin kreatinini idrara atabilme yeteğinin bir ölçümüdür. Normali 110-150 ml/dk'dır. Kreatinin klirensi yaş için yapılan düzeltmelere veya sabit bir durumun mevcudiyetine bağlı olmadığından GFH'nin en güvenilir ölçüsüdür (16). Ancak kreatinin klirensi her zaman glomerüler filtrasyon hızının göstergesi değildir (15).

**Kan üre azotu (BUN):** Normali 10-20 mg/dL arasında değişir. GFH değişimlerinden etkilenmektedir. BUN konsantrasyonu renal fonksiyonu değerlendirmede diyetle alım, eşlik eden hastalıklar ve intravasküler sıvı volümü nedeniyle potansiyel olarak yanıltıcı bir testtir (16).

**Diğer laboratuvar ölçümleri:** Bunlar serum kalsiyum, ürik asit ve kreatinin kinaz düzeyleri ve serum osmolalitesidir (16).

Akut böbrek yetmezliği (ABY) böbrek fonksiyonlarının hızla bozulması ve buna bağlı nitrojenli atık ürünlerin retansiyonu ile karakterize bir tablodur. Nitrojenli atık ürünlerin birikmesi **azotemi** olarak adlandırılmaktadır. Kanda protein ve aminoasit metabolizması ürünleri olan üre, guanidin bileşikleri (kreatin ve kreatinin), uratlar, alifatik aminler, çeşitli peptitler ve aromatik aminoasit metabolitleridir. Bununla birlikte azotemisi olan her hastada böbrek yetmezliği yoktur (15). Böbrek

yetmezliğinin azotemi dışında bir diğer belirtisi de oligüridir. Böbrek yetmezliği gelişen hastaların çoğunda oligüri gelişmektedir. Günlük idrar miktarının 400 mL'den az olması oligüri, 100 mL'den az olması anüri; idrarın hiç olmaması ise mutlak anüri olarak tanımlanır.

Ancak böbrek yetmezliği oligürik ve nonoligürik tipte görülebilir. İdrar çıkışının günde >500 mL olması böbrek fonksiyonlarının normal olduğu anlamına gelmez. Oligürik olmayan hasta grubu genellikle kalitatif olarak kötü idrar oluşturmaktadır (15).

Akut böbrek yetmezliğinin tanısını sadece kreatinin düzeylerine veya kan üre azotundaki (BUN) artışlara dayandırmak da problemlidir (15).

Azotemi altta yatan nedenlerine dayanarak **prerenal, renal ve postrenal** olarak gruplandırılabilir;

#### 2.3.1. Prerenal ve renal azotemi

Prerenal azotemi böbrek perfüzyonundaki ani düşüşe bağlı gelişir. Renal hipoperfüzyonun en sık nedenleri arteriyel perfüzyon basıncında azalma, venöz basınç artışı veya renal vazokonstrüksiyondur. Prerenal azotemi tedavi edilmezse akut böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (15).

Prerenal azotemi tanısında klinik bulgular yol göstericidir ve tanı laboratuvar tetkikleri ile kesinleştirilir. Tedavisi intravasküler volüm açığının düzeltilmesi, kalp fonksiyonlarının düzeltilmesi, normal kan basıncının sağlanması ve artmış böbrek damar direncinin normale döndürülmesi ile sağlanır (15).

Prerenal azotemide tübüllerin konsantrasyon yeteneği korunur. Tanıda idrar sodyum konsantrasyonunun düşük olması ve idrar/serum kreatinin oranının yüksek olması ayırt ettiricidir (15,17).

Ayrıca filtre olan sodyumun fraksiyonel ekskresyonunun ( $FENa^+$ ) hesaplanması da tanıda önemlidir. Oligürik bir hastada  $FENa^+$  % 1'den az ise tablo prerenal azotemiye düşündürür (15,17).

Prerenal oligüri düşük miktarda sodyum içeren konsantre idrar çıkışıyla karakterizedir. Konsantre ve sodyumdan fakir idrar çıkışı renal tübüler konsantrasyon fonksiyonunun sağlam olduğunu gösterir. Azalmış renal kan akımına

yanıt olarak böbrekler sodyumu muhafaza etmek ve intravasküler sıvı volümünü restore etmek için uğraş vermektedir (15,16).

Renal azotemi ise intrinsik böbrek hastalığı, renal iskemi veya nefrotoksinlere bağlıdır. Oligürik bir hastada  $FENa^+$  % 3'ün üstünde ise daha çok ARF (akut renal failure) düşünülür. Oligürik olmayan ARF'de ise  $FENa^+$  % 1-3 arasındadır (15).

İdrar sodyum konsantrasyonunun idrar/plazma kreatinin oranına bölünmesi olan **böbrek yetmezliği indeksi** böbrek yetmezliği tanısında en hassas indekstir. Tablo 1'de azotemi tiplerinde idrar indeksleri gösterilmiştir (15).

Tablo 1. Azotemide idrar indeksleri

İndeks	Prerenal	Renal	Postrenal
Fraksiyonel sodyum ekskresyonu ( $FENa^+$ ) (%)	<1	>3	Değişken
İdrar sodyum konsantrasyonu (mEq/L)	<10	>10	Değişken
İdrar/plazma kreatinin oranı	>40	<20	Değişken
İdrar/plazma üre nitrojeni oranı	>8	<3	Değişken
Özgül ağırlık	>1.018	<0.012	Değişken
Osmolalite (mmol/kg)	>500	<350	Değişken
Böbrek yetmezliği indeksi	<1	>1	Değişken

### 2.3.2. Postrenal azotemi

Postrenal azotemi idrar yollarındaki obstrüksiyonla ilgilidir. Ancak hastada azotemi, oligüri veya anüri gelişmesi için genellikle her iki böbreğin üriner akımının obstrüksiyonu gereklidir. Tam tıkanıklık akut böbrek yetmezliğine yol açarken, uzamış kısmi obstrüksiyon kronik böbrek bozukluğuna neden olur. Postrenal azotemi tanısında fizik muayene (distantü mesane) veya renal taşların görülebileceği düz abdomen grafisi, bilgisayarlı tomografi veya renal ultrasonografi yol göstericidir. Bu tıkanıklığın erken tanısı ve düzeltilmesi böbrek fonksiyonlarının normale dönmesini sağlar (15,17).

Tedavisinde tıkanıklığın seviyesine göre işlem uygulanır. Mesane çıkış yerindeki tıkanıklıklarda mesane kateterizasyonu veya suprapubik sistostomi uygulanırken, üreteral tıkanıklıklarda nefrostomi veya üreteral stent uygulanabilir (15).

Prerenal ve postrenal azotemi başlangıçta geri dönüşümlüdür ancak zaman geçtikçe renal azotemiye ilerler (15).

#### **2.4. Akut Böbrek Hasarı Tanımı ve Terminoloji**

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrekte gelişen ani fonksiyon kaybı nedeniyle üre ve diğer azotlu atık ürünlerinin vücuttan atılamaması, ekstrasellüler sıvı hacmi ve elektrolit içeriğinin bozulmasıyla sonuçlanan bir klinik tablodur (18).

Günümüzde terminolojideki karışıklıkları önlemek ve ABY ile ilgili çalışmalarda standardizasyon sağlamak için akut böbrek yetmezliği terimi yerine akut böbrek hasarı terimi kullanılmaktadır.

ABH tüm kısıtlamalara ve yeni gelişmelere rağmen artmış serum kreatinin düzeyi ve azalmış idrar miktarına göre tanımlanmaktadır. Erken tanı koyma ve klinik ağırlığını belirlemede, tek başına serum kreatinin düzeyinin kullanımı sorunlara yol açmaktadır.

İdrar miktarı da klinisyeni yanıltabilir. Bazen oligüri farkedilemeyebilir veya her akut böbrek yetersizliği oligüri ile seyretmeyebilir. En önemli kısıtlama ise GFH'deki gerçek azalmaya kıyasla gecikmiş olan serum kreatinin yükselmesidir. Bu sorunun etkilerini azaltmak amacıyla mevcut serum kreatinin düzeyi tanı aralığına göre değil, bireyselleştirilmiş değerlere göre ABH tanısı konulması önerilmektedir. Bu amaçla farklı ABH sınıflandırma kılavuzları yayınlanmıştır (18).

Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) grubu tarafından 2004 yılında renal risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage renal disease (RIFLE) kriterleri yayınlanmıştır. Daha sonra 2007 yılında Acute Kidney Injury Network (AKIN) ve 2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları yayınlanmıştır. KDIGO kılavuzu RIFLE ve AKIN kriterleri esas alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir. Bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. ABH bu kılavuzda AKIN kriterlerine benzer şekilde 3 ayrı evreye ayrılmıştır (18-20).

##### **2.4.1. Akut Kidney Injury Network (AKIN) tanımı ve kriterleri**

Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) tarafından 2007 yılında AKI (Acute Kidney Injury) evreleme kriterleri (evre 1, 2 ve 3) tanımlanmıştır (18-20). Bu evreleme



sisteminde hastada son 48 saat içinde idrar çıkışı ve plazma kreatinin düzeylerinde değişiklik değerlendirilir. Tablo 2’de AKIN evreleri görülmektedir (22).

Tablo 2. AKIN evreleri

Evre	Serum kreatinin kriterleri	İdrar çıkışı kriterleri
1	Kreatinin artışı 1.5-2 kat ya da >0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0.5 ml/kg/saat 6 saat
2	Kreatinin artışı 2-3 kat	<0.5 ml/kg/saat 12 saat
3	Kreatinin artışı 3 kat veya daha fazla ya da kreatininin >4mg/dl üzerine çıkması (akut artış > 0.5 mg/dl ile birlikte) ya da RRT	<0.3 ml/kg/saat 24 saat ya da anüri 12 saat

### 2.5. Kolistin Nefrotoksisitesi

Polimiksinlerin toksisitesinin yapısındaki D-amino asit ve yağ asitleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nefrotoksisite mekanizmaları aminoglikozidlere benzemektedir. İki grup ilaç da **proksimal tübülüslerde** etki göstermektedirler. Aminoglikozid nefrotoksisitesinde nefronun distal kısımları etkilenir. Toplayıcı kanallardaki adenilat siklaz aktivitesini etkileyen aminoglikozidler idrarın konsantre edilmesini engelleyerek poliüriye neden olur. Bu durum aminoglikozid toksisitesinin genel bir özelliğidir (37,38).

Kolistin ile ilişkili böbrek hasarında ise kolistin proksimal tübülüs hücreleri tarafından alınmakta ve hücre içinde yoğunlaşmaktadır. Böylece sitoplazmik membran geçirgenliği artarak ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesi gerçekleşmekte ve sonunda hücreler şişip lizise uğramaktadır.

Kolistin nefrotoksisitesinde **glomerüller sağlamdır**. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir (3).

Kolistinin 1959’da parenteral kullanılmaya başlanmasından sonra yüksek oranda nefrotoksisite yan etkisiyle karşılaşılmıştır. Bu yan etkiler ve seçenek olarak aminoglikozidlerin kullanıma girmesiyle 1975’li yıllarda geri plana düşmüştür. Kolistinin klinikte kullanılmaya başlamasından sonra yaklaşık 15 yıllık süreçteki

(1959-1975) nefrotoksisite oranlarıyla, 1995 sonrası dönemdeki oranlar birbirinden farklıdır. Bu yan etkinin günümüzde geçmişe göre kabul edilebilir düzeyde olduğu düşünülmektedir (3).

Falagas ve Kasiakou kolistin toksisitesi hakkında eski ve yeni çalışmaları kapsayan bir literatür derlemesi yapmışlardır. Kolistimetat sodyum 1975 öncesi çoğunlukla intramüsküler ve günümüze göre yüksek dozlarda kullanılmış; nefrotoksisite oranı ise yaklaşık % 30 (% 20-50) olarak saptanmıştır. Son 15 yıllık dönemdeki çalışmalarda ise nefrotoksisite oranı ortalama % 15 (% 6-55) dolaylarındadır (3,6).

Çalışmalardaki nefrotoksisite oranlarında rastlanılan farklılıkların temel nedeni böbrek yetersizliği için farklı ölçütlerin kullanılmasıdır. Çalışmalarda ABY tanısı için ortak bir kriter alınmamıştır (3).

## **2.6. Yoğun bakım skorumlama sistemleri**

Yoğun bakım skorumlama sistemleri; yoğun bakım hastalarında hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (23).

Değerlendirmelerde spesifik günlük ölçümlerden sağlanan hasta verileri kullanılmaktadır. Bu sistemler hastalık ciddiyetini değerlendirerek mortaliteyi tahmin eden "**prognostik skorumlama sistemleri**" ve morbiditeyi değerlendiren "**organ yetmezliği skorumlama sistemleri**" olmak üzere iki grupta incelenebilir (23).

APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) prognostik bir skorumlama sistemidir. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) ise organ yetmezliği skorumlama sistemleri grubunda yer alır.

### **2.6.1. SOFA skorumlama sistemi**

ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) çalışma grubu tarafından yapılan konferanslar sonrasında 1996'da yayınlanmıştır. Başta sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden

"ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi" olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi 0-4 arasında puanlandırılır. Skor önceki **24 saat içindeki en kötü değere** verilir. Ölçülemeyen değer varsa en yakın ölçüme göre puanlama yapılır. Toplam **skor en fazla 24** olur. SOFA skoru **3 olduğunda o sistem için organ yetersizliği** tanımlanır. Kardiyovasküler sistem yetersizliği adrenerejik ajan gereksinimi ve dozuna göre puanlandırılmıştır (23,24). Tablo 3’de SOFA skora sistemi gösterilmiştir (23).

Tablo 3. SOFA skora sistemi

Puan	1*	2	3	4
<b>Solumun</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
<b>Kardiyovasküler</b> Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ya da dobutamin (herhangi bir dozda)**	Dopamin > 5 ya da Adrenalin ≤ 0.1 ya da Noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin > 15 ya da Adrenalin > 0.1 ya da Noradrenalin > 0.1**
<b>Karaciğer</b> Bilirubin (mg/dl)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
<b>Koagülasyon</b> Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤150	≤100	≤50	≤20
<b>Böbrek</b> Kreatinin (mg/dl) ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 ml/gün	>5 Debi ≤ 200 ml/gün
<b>Nörolojik</b> Glasgow koma skoru	13-14	10-12	6-9	< 6

\*Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

\*\*En az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olması

MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı

### 2.6.2. APACHE II skora sistemi

APACHE 1981 yılında tanımlanmış bir skora sistemidir. Bu sistem akut hastalık ve iyileşmeyi etkileyen hastaya ait üç faktör değerlendirilir:

1. Önceden var olan hastalıklar
2. Hastanın rezervi
3. Akut hastalığın ciddiyeti

Yedi organ sistemine ait olan 34 değişkeni kapsayan faktörlere verilen 0-4 arası puanların toplamı akut fizyoloji skorunu oluşturur. Toplam akut fizyoloji skoru ise hastalığın ciddiyetini gösterir. Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılması, yoğun bakımda

geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler üzerinden yapılır (23).

APACHE sisteminin ikinci bölümünü oluşturan kronik sağlık durumu; A, B, C, D, E olarak harflerle belirtilir. "A" akut hastalıktan önceki son altı aylık dönemde sağlıklı olan bir bireyi ifade ederken; "D" ciddi, kronik organ sistem yetmezliğini gösterir. Bu sistem yanıklı ve kardiyopulmoner by-pass geçiren hastalarda kullanılmamaktadır (23).

Knaus ve arkadaşları 1985 yılında kompleks olan APACHE sistemini düzenleyerek, daha basit ve kullanışlı hale getirmiş ve APACHE II skorlama sistemini oluşturmuşlardır (23).

**APACHE II** akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmediğine göre hastane mortalitesi belirlenir. APACHE II'de kaydedilen değerler, hastanın yoğun bakımdaki **ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren** değerlerdir (23).

Ciddi organ sistem bozukluğu ya da immünsüpresyon öyküsü olan hastalara, opere edilmemiş ya da acil cerrahi yatışlı ise 5 puan verilirken, elektif yatışlara 2 puan verilmiştir.

APACHE II yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir ve en yüksek puan 71'dir. Toplam skor 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda bu %80'in üzerine çıkmaktadır. APACHE II skorlama sistemi Tablo 4'de gösterilmiştir (23).

Tablo 4. APACHE II skrolama sistemi

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	puan
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solumun hızı (/dakika)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
FiO <sub>2</sub> ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradyent DO <sub>2</sub>	≥ 500	350-499	200-349		<200					
FiO <sub>2</sub> < 0.5 ise PaO <sub>2</sub>					>70	61-70		55-60	< 55	
Arteryal pH	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dl)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit(%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit(/mm <sup>3</sup> x10 <sup>00</sup> )	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)	Puan= 15-gerçek GKS									

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 01/05/2013 – 31/05/2015 tarihleri arasında intravenöz kolistimetat sodyum kullanılan hastalar değerlendirildi. Hastalara klinik ve eczane veri tabanı taranarak ulaşıldı. Hastanemiz probel kayıtları ve arşiv biriminden alınan hasta dosyaları ve yoğun bakım ünitesi takip çizelgeleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların bilgileri hazırlanan formlara kaydedildi.

Hastaların demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet özellikleri değerlendirildi. Toplam yoğun bakım yatış süresi, yoğun bakıma yatış tanısı, yatışın medikal ya da cerrahi yatış olup olmadığı, cerrahi yatış ise acil ya da elektif yatış olup olmadığı kaydedildi.

Hastaların yatışında ve kolistin başlandığı günkü APACHE II skoru ve tahmini mortalite oranları hesaplanarak kaydedildi. Hesaplama yapılırken hasta dosyaları ve probel kayıtları incelenerek APACHE II sisteminde tariflendiği gibi hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerleri kullanıldı.

Hastaların yatışında ve kolistin başlandığı günkü SOFA skorları hesaplandı ve kaydedildi. SOFA skorları hesaplanırken de hasta dosyaları ve probel kayıtları incelendi. SOFA sisteminde tariflendiği gibi hastaların 24 saat içindeki en kötü değeri dikkate alındı.

Hastaların ek organ hastalığı olup olmadığı; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tanısı varlığı; hematolojik, immunolojik, nörolojik hastalık ve malignite tanısı ile travma varlığı değerlendirildi.

Hastalarda kolistin kullanımının başlandığı gün laboratuvar değerleri değerlendirildi. Trombosit, hematokrit, lökosit (WBC), bilirubin, kreatinin, sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor, albümin, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri kaydedildi. Kayıtlı arteriyel kan gazı sonuçlarıyla PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerleri hesaplandı.

Nefrotoksisite değerlendirmesi Acute Kidney Injury Network (Akut Böbrek Hasarı Ağı) skorumla sistemi ile yapıldı. Hastaların kolistin kullanımı başlandığı günden itibaren kreatinin düzeyleri incelendi. Kolistin kullanımının son gününden sonraki 24-48 saatlik süreçte de kreatinin düzeyleri dikkate alındı. Hastada böbrek hasarı gelişmiş ise kolistin kullanımının kaçıncı gününde AKIN skorumla sistemi ile gösterilmiş böbrek hasarı mevcut olduğu, maksimum kreatinin ve AKIN düzeyi, hastanın renal replasman tedavisi alıp almadığı kaydedildi.

Kolistinle ilgili olarak; kolistin kullanım süresi kaydedildi ve günlük ortalama doz hesaplandı. Ayrıca kolistinle birlikte ve kolistin başlandığı günden önce 1 hafta içinde aldığı diğer antibiyotikler, antifungal ve antiviral tedaviler incelendi.

AKIN skorumla sistemi ile gösterilen nefrotoksisite gelişmiş ve gelişmemiş hastalar tüm bu özelliklerle karşılaştırıldı.

Ek 1’de etik kurul karar formu sunulmuştur.

### **3.1. Çalışmaya dahil olmama kriterleri**

Yoğun bakım yatışında ve kolistin kullanımının başlandığı gün AKIN ile gösterilmiş böbrek hasarı olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalar ve daha önceki hastane yatışlarında renal replasman tedavisi almış hastalar ile 48 saatten daha kısa süre kolistin kullanılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle belirtilen 01/05/2013 – 31/05/2015 tarihleri arasında kolistin tedavisi almış olan 96 hastanın 59’u çalışmaya dahil edildi.

### **3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi**

Tüm analizler SPSS 17.0 programı ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, kesikli değişkenler için medyan ve minimum-maksimum değer, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin varlığı ki-kare analizi ile sınıandı. Bağımsız rnek ortalamaları arasındaki farkın analiz edilmesinde Mann-Whitney U Testi, medyanların karşılaştırılmasında Medyan Testi kullanıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ( $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi).

#### 4. BULGULAR

Tüm hastaların yaş ortalaması  $55.2 \pm 20.0$  olarak hesaplandı. Ortalama yaş renal toksisite olan grupta  $59.1 \pm 18.2$  ve olmayan grupta  $47.0 \pm 21.4$  olarak hesaplandı. Renal toksisite saptanan hastaların yaş ortalaması renal toksisite olmayan grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.034$ ).

Değerlendirilen hastaların 41 (% 69.5)'i erkek ve 18 (%30.5)'i kadındı. Renal toksisite olan grupta 29 (% 72.5) erkek ve 11 (% 27.5) kadın bulunurken, renal toksisite olmayan grupta 12 (% 62.3) erkek ve 7 (% 36.8) kadın bulunmaktaydı. Renal toksisite ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.466$ ).

Olguların 27 (% 45.8)'sinin yoğun bakıma yatış nedeni medikal nedenler ve 32 (% 54.2)'sinin yatış nedeni cerrahi nedenlerdi. Renal toksisite olan grupta 15 (% 37.5) medikal ve 25 (% 62.5) cerrahi nedenli yatış bulunurken, renal toksisite olmayan grupta 12 (% 62.3) medikal ve 7 (% 36.8) cerrahi nedenli yatış bulunmaktaydı. Renal toksisite ile yatış nedeni arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.065$ ).

Cerrahi tanı nedenli yatırılan hastaların 22 (% 68.8)'sinde acil ve 10 (% 31.3)'ünde elektif tanılar mevcuttu. Renal toksisite olan grupta 18 (%72) hasta acil ve 7 (% 28) hasta elektif cerrahi nedenli yatırılmışken, renal toksisite olmayan grupta 4 (% 57.1) hasta acil ve 3 (% 42.9) hasta elektif cerrahi nedenli yatırılmıştı. Renal toksisite ile cerrahi yatış tipi arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.648$ ).

Hastaların toplam yoğun bakım yatış süresi medyan 35 (10-396) gün olarak hesaplandı. Renal toksisite olan grupta toplam yatış süresi medyan 32 (10-387) gün iken renal toksisite olmayan grupta toplam yatış süresi medyan 49 (12-396) gün olarak bulundu. Renal toksisite olan ve olmayan grupların medyan toplam yatış süreleri arasında anlamlı fark saptanamadı ( $p=0.518$ ).

İncelenen hastaların yoğun bakıma ilk kabulündeki sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması  $133.3 \pm 29.7$  mmHg olarak hesaplandı. Ortalama SKB renal toksisite olan grupta  $134.6 \pm 30.1$  mmHg ve olmayan grupta  $130.5 \pm 29.4$  mmHg olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların SKB ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.390$ ).



Tüm hastaların yoğun bakıma yatış diyastolik kan basıncı (DKB) ortalaması  $71 \pm 19$  mmHg olarak hesaplandı. Ortalama DKB renal toksisite olan grupta  $70.7 \pm 18.8$  mmHg ve olmayan grupta  $71.6 \pm 19.8$  mmHg olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların DKB ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.916$ ).

Hastaların yoğun bakıma yatış nabız ortalaması  $102.5 \pm 21.2$  atım/dk olarak hesaplandı. Ortalama nabız renal toksisite olan grupta  $100.4 \pm 19.4$  ve olmayan grupta  $106.9 \pm 24.5$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların nabız ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.465$ ). Tablo 5’de hasta özellikleri görülmektedir.

Tablo 5. Hasta özellikleri

	Tüm hastalar (n=59)		Renal toksisite var (n=40)		Renal toksisite yok (n=19)		p
<b>Yaş</b> (Ortalama, SS)	55.2	20.0	59.1	18.2	47.0	21.4	0.034
<b>Cinsiyet</b> (n,%)							
Erkek	41	69.5	29	72.5	12	63.2	0.466
Kadın	18	30.5	11	27.5	7	36.8	
<b>Yatış nedeni</b> (n,%)							
Medikal	27	45.8	15	37.5	12	63.2	0.065
Cerrahi	32	54.2	25	62.5	7	36.8	
<b>Cerrahi tipi</b> (n,%)							
Acil	22	68.8	18	72.0	4	57.1	0.648
Elektif	10	31.3	7	28.0	3	42.9	
<b>Toplam YBÜ yatış süresi (gün)</b> (Medyan, Min-Maks)	35	10-396	32	10-387	49	12-396	0.518
<b>SKB (mmHg)</b> (Ortalama, SS)	133.3	29.7	134.6	30.1	130.5	29.4	0.390
<b>DKB (mmHg)</b> (Ortalama, SS)	71.0	19.0	70.7	18.8	71.6	19.8	0.916
<b>Nabız (atım/dk)</b> (Ortalama, SS)	102.5	21.2	100.4	19.4	106.9	24.5	0.465

Olguların yoğun bakım yatışı ve kolistin tedavisinin başlandığı gün SOFA skorları ile APACHE II skoru ve tahmini ölüm oranları hesaplandı. Tüm hastaların yoğun bakıma yatış SOFA skoru (SOFA 1) ortalaması  $6.2 \pm 2.2$  olarak hesaplandı. Yoğun bakıma yatış SOFA skoru renal toksisite olan grupta  $6 \pm 2.1$  ve olmayan grupta  $6.6 \pm 2.2$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların yoğun bakıma yatış SOFA skoru ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.303$ ).

Hastaların kolistin tedavisinin başlandığı günün SOFA skoru (SOFA 2) ortalaması  $6.9 \pm 2.5$  olarak hesaplandı. Kolistin tedavisinin başlandığı günün SOFA skoru renal toksisite olan grupta  $6.7 \pm 2.6$  ve olmayan grupta  $7.2 \pm 2.5$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların kolistin tedavisinin başlandığı gün SOFA skoru ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.689$ ).

Tüm olguların yoğun bakıma yatış APACHE II skorları (APACHE 2) ortalaması  $21 \pm 5.4$  olarak hesaplandı. Yoğun bakıma yatış APACHE II skorları renal toksisite olan grupta ortalama  $21 \pm 5.5$  ve olmayan grupta  $21 \pm 5.4$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların yoğun bakıma yatış APACHE II skoru ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.896$ ).

Tüm hastaların yoğun bakıma yatış APACHE II tahmini mortalite oranı (APACHE % 1) ortalaması  $36.6 \pm 20.9$  olarak hesaplandı. Yoğun bakıma yatış APACHE II tahmini mortalite oranı renal toksisite olan grupta ortalama  $38 \pm 22.1$  ve olmayan grupta  $33.6 \pm 18.2$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların yoğun bakıma yatış APACHE II tahmini mortalite oranı ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.598$ ).

Hastaların kolistin tedavisinin başlandığı gün APACHE II (APACHE 2) skoru ortalaması  $21.9 \pm 6.6$  olarak hesaplandı. Kolistin tedavisinin başlandığı gün APACHE II skoru ortalama renal toksisite olan grupta  $22.9 \pm 6.7$  ve olmayan grupta  $19.8 \pm 5.8$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların kolistin tedavisinin başlandığı gün APACHE II skoru ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.093$ ).

Değerlendirilen hastaların kolistin almaya başladığı günün APACHE II tahmini ölüm oranı (APACHE % 2) ortalaması  $38.8 \pm 23.6$  olarak hesaplandı. Kolistin almaya başladığı gün APACHE II tahmini ölüm oranı renal toksisite olan grupta ortalama  $42.8 \pm 24.8$  ve olmayan grupta  $30.3 \pm 18.9$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların kolistin almaya başladığı gün APACHE II tahmini ölüm oranları ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.092$ ).

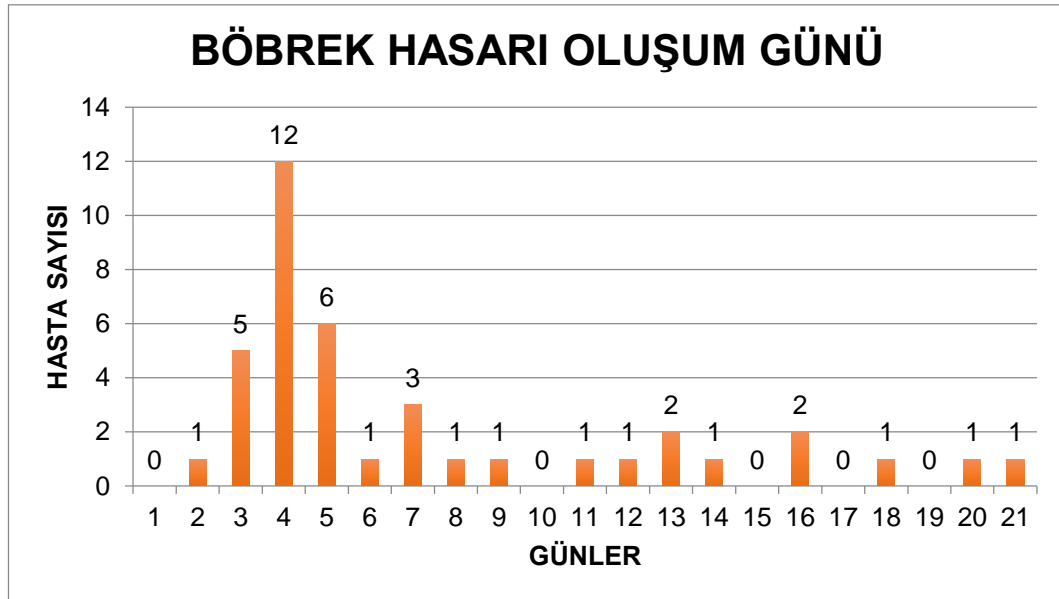
Tablo 6’da hastaların yoğun bakım yatışı ve kolistin tedavisinin başlandığı gün SOFA skorları ile APACHE II skoru ve tahmini ölüm oranları görülmektedir.

Tablo 6. Hastaların SOFA ve APACHE II skorları

	Tüm hastalar (n=59)		Renal toksisite var (n=40)		Renal toksisite yok (n=19)		p
<b>SOFA 1</b> (Ortalama, SS)	6.2	2.2	6.0	2.1	6.6	2.2	0.303
<b>SOFA 2</b> (Ortalama, SS)	6.9	2.5	6.7	2.6	7.2	2.5	0.689
<b>APACHE 1</b> (Ortalama, SS)	21.0	5.4	21.0	5.5	21.0	5.4	0.896
<b>APACHE % 1</b> (Ortalama, SS)	36.6	20.9	38.0	22.1	33.6	18.2	0.598
<b>APACHE 2</b> (Ortalama, SS)	21.9	6.6	22.9	6.7	19.8	5.8	0.093
<b>APACHE % 2</b> (Ortalama, SS)	38.8	23.6	42.8	24.8	30.3	18.9	0.092

İncelenen hastaların 19 (% 32.2)'unda AKIN ile gösterilmiş böbrek hasarı gelişmemiş olduğu görüldü. Renal toksisite olan grubun 19 (% 32.2)'unda AKIN 1, 12 (% 20.3)'sinde AKIN 2 ve 9 (% 15.3)'unda AKIN 3 düzeyinde hasar saptandı. Kolistinin başlandığı günden itibaren renal toksisiteye kadar geçen medyan süre 5 (2-21) gün olarak hesaplandı. Aşağıda kolistinin başlandığı günden itibaren renal toksisiteye kadar geçen süreler ve hasta sayıları grafikte gösterilmiştir.

Grafik 1. Hasta sayısı-böbrek hasarı oluşum günü



Değerlendirilen hastaların 54 (% 91.5)'ü renal replasman tedavisi (RRT) almamış ve 5 (% 8.5)'i ise RRT almıştı. Renal toksisite olan grupta ise 35 (% 87.5) hastada RRT ihtiyacı gelişmemiş ve 5 (% 12.5) hastaya RRT verilmişti.

Tüm olguların kolistin dozu ortalaması 420.3±89.2 mg/gün olarak hesaplandı. Ortalama kolistin dozu renal toksisite olan grupta 435.6±69.6 mg/gün ve olmayan grupta 388.1±116.2 mg/gün olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların kolistin dozu ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0.070).

Değerlendirilen hastalarda kolistin kullanım süresi medyan 13 (2-34) gün olarak hesaplandı. Renal toksisite olan grupta kolistin süresi medyan 13 (3-34) gün iken renal toksisite olmayan grupta kolistin süresi medyan 13 (2-24) gün olarak bulundu. Renal toksisite olan ve olmayan grupların medyan kolistin süreleri arasında anlamlı fark saptanamadı (p=0.800).

Tablo 7'de hastaların kolistin kullanım süreleri, ortalama günlük doz, renal toksisiteye kadar geçen süre, gelişen maksimum AKIN hasar düzeyi ve RRT alıp almadıkları görülmektedir.

Tablo 7. Kolistin kullanımı ile ilgili özellikler ve gelişen AKIN düzeyleri

	Tüm hastalar (n=59)		Renal toksisite var (n=40)		Renal toksisite yok (n=19)		P
<b>AKIN (n, %)</b>							
0	19	32.2	0	0.0	19	100.0	NA
I	19	32.2	19	47.5	0	0.0	
II	12	20.3	12	30.0	0	0.0	
III	9	15.3	9	22.5	0	0.0	
<b>Renal toksisiteye kadar geçen süre (gün) (Medyan, Min-Maks)</b>	5	2-21	5	2-21	.	.	NA
<b>RRT (n,%)</b>							
Yok	54	91.5	35	87.5	19	100.0	0.165
Var	5	8.5	5	12.5	0	0.0	
<b>Kolistin dozu (mg/kg/gün) (Ortalama, SS)</b>	420.3	89.2	435.6	69.6	388.1	116.2	0.070
<b>Kolistin süresi (gün) (Medyan, Min-Maks)</b>	13	2-34	13	3-34	13	2-24	0.800

Hastaların kolistin kullanımının başlandığı güne ait kreatinin düzeyleri ilk değer olarak alındı. Tüm hastaların kolistin kullanımının başlandığı gün kreatinin düzeyleri ortalaması  $0.6\pm 0.2$  mg/dL olarak hesaplandı. Ortalama olarak kolistin kullanımının başlandığı günkü kreatinin düzeyleri renal toksisite olan grupta  $0.6\pm 0.2$  mg/dL ve olmayan grupta  $0.5\pm 0.1$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların ilk kreatinin ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.047$ ).

Olguların maksimum kreatinin düzeyleri ortalaması  $1.6\pm 1.0$  mg/dL olarak hesaplandı. Ortalama maksimum kreatinin renal toksisite olan grupta  $2.0\pm 0.9$  mg/dL ve olmayan grupta  $0.6\pm 0.1$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların maksimum kreatinin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ). Kreatinin düzeyi renal toksisiteyi belirleyen bir unsur olduğundan ve AKIN derecelendirmesini etkilediğinden bu beklenen bir bulguydu.

Tüm hastaların kolistin kullanımının başladığı gün plazma BUN düzeyi ortalaması  $18.6\pm 10.1$  mg/dL olarak hesaplandı. Ortalama üre renal toksisite olan grupta  $22.0\pm 10.0$  mg/dL ve olmayan grupta  $11.5\pm 5.7$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların BUN düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ).

Hastaların kolistin kullanımının başladığı gün bilirubin düzeyi ortalaması  $1.1\pm 1.0$  mg/dL olarak hesaplandı. Ortalama total bilirubin düzeyi renal toksisite olan grupta  $0.9\pm 0.8$  mg/dL ve olmayan grupta  $1.3\pm 1.4$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların total bilirubin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.191$ ).

Değerlendirilen hastaların kolistin kullanımının başladığı gün plazma sodyum (Na) düzeyi ortalaması  $142.0\pm 7.7$  mmol/L olarak hesaplandı. Ortalama sodyum düzeyi renal toksisite olan grupta  $143.2\pm 8.3$  mmol/L ve olmayan grupta  $139.5\pm 5.8$  mmol/L olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların sodyum düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.133$ ).

Tüm olguların kolistin kullanımının başladığı gün kan potasyum (K) düzeyi ortalaması  $3.8\pm 0.8$  mmol/L olarak hesaplandı. Ortalama potasyum düzeyi renal

toksisite olan grupta  $3.7\pm 0.9$  mmol/L ve olmayan grupta  $4.0\pm 0.7$  mmol/L olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların kan potasyum düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.376$ ).

Hastaların kolistin kullanımının başladığı gün plazma magnezyum (Mg) düzeyi ortalaması  $1.9\pm 0.3$  mg/dL olarak hesaplandı. Ortalama magnezyum düzeyi renal toksisite olan grupta  $1.9\pm 0.3$  mg/dL ve olmayan grupta  $1.8\pm 0.4$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların magnezyum düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.021$ ). Ancak nefrotoksisite olan ve olmayan grupta ortalama düzeyler normal aralık olan 1.6-2.6 mg/dL arasında olduğundan klinik kullanımda anlamsız olabileceği düşünüldü.

Tüm hastaların kolistin kullanımının başladığı gün kan fosfor (P) düzeyi ortalaması  $3.1\pm 1.3$  mg/dL olarak hesaplandı. Ortalama fosfor düzeyi renal toksisite olan grupta  $2.9\pm 0.9$  mg/dL ve olmayan grupta  $3.6\pm 1.7$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların fosfor düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.149$ ).

Değerlendirilen hastaların kolistin kullanımının başladığı gün hematokrit (Htc) değeri ortalaması  $\% 30.4\pm 3.6$  olarak hesaplandı. Ortalama hematokrit renal toksisite olan grupta  $\% 30.4\pm 3.7$  ve olmayan grupta  $\% 30.4\pm 3.5$  olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların hematokrit ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.650$ ).

Tüm hastaların kolistin kullanımının başladığı gün kan lökosit (WBC) düzeyi ortalaması  $13.049\pm 7.577$  K/uL olarak hesaplandı. Ortalama lökosit düzeyi renal toksisite olan grupta  $13.026\pm 6.723$  K/uL ve olmayan grupta  $13.099\pm 9.329$  K/uL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların lökosit düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.685$ ).

Hastaların kolistin kullanımının başladığı gün kan trombosit (PLT) düzeyi ortalaması  $305.0\pm 171.5$  K/uL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan grupta ortalama  $314.8\pm 173.3$  K/uL ve olmayan grupta  $284.3\pm 170.3$  K/uL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların PLT düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.715$ ).

Tüm olguların kolistin kullanımının başladığı gün albumin düzeyi ortalaması  $2.2\pm 0.5$  g/dL olarak hesaplandı. Ortalama albumin renal toksisite olan grupta  $2.2\pm 0.5$  g/dL ve olmayan grupta  $2.3\pm 0.6$  g/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların albumin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.468$ ).

Hastaların kolistin kullanımının başladığı gün plazma C-reaktif protein (CRP) düzeyi ortalaması  $13.4\pm 8.1$  mg/dL olarak hesaplandı. Ortalama CRP renal toksisite olan grupta  $13.1\pm 8.2$  mg/dL ve olmayan grupta  $13.8\pm 8.1$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların CRP düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.783$ ).

Tüm hastaların kolistin kullanımının başladığı gün plazma prokalsitonin düzeyi ortalaması  $6.8\pm 20.9$  ng/mL olarak hesaplandı. Ortalama prokalsitonin renal toksisite olan grupta  $8.4\pm 25.0$  ng/mL ve olmayan grupta  $3.5\pm 7.2$  ng/mL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların prokalsitonin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.172$ ).

Tüm olguların kolistin kullanımının başladığı gün  $PaO_2/FiO_2$  oranı ortalaması  $212.8\pm 83.2$  mmHg olarak hesaplandı. Ortalama  $PaO_2/FiO_2$  renal toksisite olan grupta  $205.9\pm 88.0$  mmHg ve olmayan grupta  $227.2\pm 72.0$  mmHg olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların  $PaO_2/FiO_2$  oranı ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.163$ ). Tablo 8'de hastaların laboratuvar özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 8. Laboratuvar özellikleri

	Tüm hastalar (n=59)		Renal toksisite var (n=40)		Renal toksisite yok (n=19)		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kreatinin ilk	0.6	0.2	0.6	0.2	0.5	0.1	<b>0.047</b>
Kreatinin maks	1.6	1.0	2.0	0.9	0.6	0.1	<b>&lt;0.001</b>
BUN (mg/dL)	18.6	10.1	22.0	10.0	11.5	5.7	<b>&lt;0.001</b>
Bilirubin (mg/dL)	1.1	1.0	0.9	0.8	1.3	1.4	0.191
Na (mmol/L)	142.0	7.7	143.2	8.3	139.5	5.8	0.133
K (mmol/L)	3.8	0.8	3.7	0.9	4.0	0.7	0.376
Mg (mg/dL)	1.9	0.3	1.9	0.3	1.8	0.4	<b>0.021</b>
P (mg/dL)	3.1	1.3	2.9	0.9	3.6	1.7	0.149
Htc (%)	30.4	3.6	30.4	3.7	30.4	3.5	0.650
WBC (K/uL)	13.049	7.577	13.026	6.723	13.099	9.329	0.685
PLT (K/uL)	305.0	171.5	314.8	173.3	284.3	170.3	0.715
Albumin (g/dL)	2.2	0.5	2.2	0.5	2.3	0.6	0.468
CRP (mg/dL)	13.4	8.1	13.1	8.2	13.8	8.1	0.783
Prokalsitonin (ng/mL)	6.8	20.9	8.4	25.0	3.5	7.2	0.172
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	212.8	83.2	205.9	88.0	227.2	72.0	0.163

Hastaların 52 (% 88.1)'sinde diyabetes mellitus (DM) tanısı mevcut değildi ve 7 (%11.9)'sinde DM tanısı mevcuttu. Renal toksisite olan grupta 34 (% 85) hastada DM yok ve 6 (% 15) hastada DM tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 18 (% 94.7) hastada DM yok ve 1 (% 5.3) hastada DM tanısı vardı. Renal toksisite ile DM arasında anlamlı ilişki saptanamadı (p=0.411).

Hastaların 41 (% 69.5)'inde hipertansiyon (HT) tanısı yoktu ve 18 (% 30.5)'inde HT tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 25 (% 62.5) hastada HT tanısı yok ve 15 (% 37.5) hastada HT tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 16 (% 84.2) hastada HT tanısı yok ve 3 (% 15.8) hastada HT tanısı vardı. Renal toksisite ile HT arasında anlamlı ilişki saptanamadı (p=0.091).

Tüm olguların 49 (% 83.1)'unda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı mevcut değildi ve 10 (% 16.9)'unda KOAH tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 32 (% 80) hastada KOAH tanısı yok ve 8 (% 20) hastada KOAH tanısı varken,



renal toksisite olmayan grupta 17 (% 89.5) hastada KOAH tanısı yok ve 2 (% 10.5) hastada KOAH tanısı vardı. Renal toksisite ile KOAH arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.365$ ).

Hastaların 46 (% 78)'sında koroner arter hastalığı (KAH) tanısı yok ve 13 (% 22)'ünde KAH tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 28 (% 70) hastada KAH tanısı yok ve 12 (% 30) hastada KAH tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 18 (% 94.7) hastada KAH tanısı yok ve 1 (% 5.3) hastada KAH tanısı vardı. Renal toksisite ile KAH arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.044$ ).

Tüm hastaların 58 (% 98.3)'unda periferik arter hastalığı (PAH) tanısı yok ve 1 (% 1.7)'unda PAH tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 39 (% 97.5) hastada PAH tanısı yok ve 1 (% 2.5) hastada PAH tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 19 (% 100) hastada PAH tanısı yoktu. Renal toksisite ile PAH arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0.999$ ).

Değerlendirilen hastaların 41 (% 69.5)'inde nörolojik hastalık tanısı yok ve 18 (% 30.5)'inde nörolojik hastalık tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 26 (% 65) hastada nörolojik hastalık tanısı yok ve 14 (% 35) hastada nörolojik hastalık tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 15 (% 78.9) hastada nörolojik hastalık tanısı yok ve 4 (% 21.1) hastada nörolojik hastalık tanısı vardı. Renal toksisite ile nörolojik hastalık arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.277$ ).

Tüm olguların 42 (% 71.2)'sinde malignite tanısı yok ve 17 (% 28.8)'sinde malignite tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 29 (% 72.5) hastada malignite tanısı yok ve 11 (% 27.5) hastada malignite tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 13 (% 68.4) hastada malignite tanısı yok ve 6 (% 31.6) hastada malignite tanısı vardı. Renal toksisite ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.747$ ).

Hastaların 57 (% 96.6)'sinde hematolojik hastalık tanısı yok ve 2 (% 3.4)'sinde hematolojik hastalık tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 38 (% 95) hastada hematolojik hastalık tanısı yok ve 2 (% 5) hastada hematolojik hastalık tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 19 (% 100) hastada hematolojik hastalık tanısı yoktu. Renal toksisite ile hematolojik hastalık arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0.999$ ).

Tüm olguların 58 (% 98.3)'unda immünolojik hastalık tanısı yok ve 1 (% 1.7)'unda immünolojik hastalık tanısı vardı. Renal toksisite olan grupta 39 (% 97.5)

hastada immünolojik hastalık tanısı yok ve 1 (% 2.5) hastada immünolojik hastalık tanısı varken, renal toksisite olmayan grupta 19 (% 100) hastada immünolojik hastalık tanısı yoktu. Renal toksisite ile immünolojik hastalık arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0.999$ ).

Olguların 49 (% 83.1)'unda travma yok ve 10 (% 16.9)'unda travma vardı. Renal toksisite olan grupta 33 (% 82.5) hastada travma yok ve 7 (% 17.5) hastada travma varken, renal toksisite olmayan grupta 16 (% 84.2) hastada travma yok ve 3 (% 15.8) hastada travma vardı. Renal toksisite ile travma arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0.999$ ). Tablo 9'da hastaların ek hastalık özellikleri görülmektedir.

Tablo 9. Ek hastalık özellikleri

	Tüm hastalar (n=59)		Renal toksisite var (n=40)		Renal toksisite yok (n=19)		p
	n	%	n	%	n	%	
DM							
Yok	52	88.1	34	85.0	18	94.7	0.411
Var	7	11.9	6	15.0	1	5.3	
HT							
Yok	41	69.5	25	62.5	16	84.2	0.091
Var	18	30.5	15	37.5	3	15.8	
KOAH							
Yok	49	83.1	32	80.0	17	89.5	0.365
Var	10	16.9	8	20.0	2	10.5	
KAH							
Yok	46	78.0	28	70.0	18	94.7	<b>0.044</b>
Var	13	22.0	12	30.0	1	5.3	
PAH							
Yok	58	98.3	39	97.5	19	100.0	>0.999
Var	1	1.7	1	2.5	0	0.0	
Nörolojik							
Yok	41	69.5	26	65.0	15	78.9	0.277
Var	18	30.5	14	35.0	4	21.1	
Malignite							
Yok	42	71.2	29	72.5	13	68.4	0.747
Var	17	28.8	11	27.5	6	31.6	
Hematolojik							
Yok	57	96.6	38	95.0	19	100.0	>0.999
Var	2	3.4	2	5.0	0	0.0	
İmmünolojik							
Yok	58	98.3	39	97.5	19	100.0	>0.999
Var	1	1.7	1	2.5	0	0.0	
Travma							
Yok	49	83.1	33	82.5	16	84.2	>0.999
Var	10	16.9	7	17.5	3	15.8	

Hastaların kolistin tedavisi başlamadan bir hafta önceki ve kolistinle birlikte aldığı diğer antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler değerlendirildi. Hastaların 51 (% 86.4)'inde sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı yok ve 8 (% 13.6)'inde vardı. Renal toksisite olan grupta 34 (% 85) hastada sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı yok ve 6 (% 15) hastada varken, renal toksisite olmayan grupta 17 (% 89.5) hastada sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı yok ve 2 (% 10.5) hastada vardı. Renal toksisite ile sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0.999$ ).

Değerlendirilen hastaların 3 (% 5.1)'ünde karbapenem grubu antibiyotik kullanımı yok ve 56 (% 94.9)'sında vardı. Renal toksisite olan grupta 1 (% 2.5) hastada karbapenem grubu antibiyotik kullanımı yok ve 39 (% 97.5)'unda varken, renal toksisite olmayan grupta 2 (% 10.5) hastada karbapenem grubu antibiyotik kullanımı yok ve 17 (% 89.5) hastada vardı. Renal toksisite ile karbapenem grubu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.240$ ).

Tüm olguların 33 (% 55.9)'ünde beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu antibiyotik kullanımı yok ve 26 (% 44.1)'sında vardı. Renal toksisite olan grupta 25 (% 62.5) hastada beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu antibiyotik kullanımı yok ve 15 (% 37.5) hastada varken, renal toksisite olmayan grupta 8 (% 42.1) hastada yok ve 11 (% 57.9) hastada vardı. Renal toksisite ile beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.140$ ).

Hastaların 43 (% 72.9)'ünde oksazolidinon grubu antibiyotik kullanımı yok ve 16 (% 27.1)'sında vardı. Renal toksisite olan grupta 28 (% 70) hastada oksazolidinon grubu antibiyotik kullanımı yok ve 12 (% 30) hastada varken, renal toksisite olmayan grupta 15 (% 78.9) hastada yok ve 4 (% 21.1) hastada vardı. Renal toksisite ile oksazolidinon grubu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.470$ ).

Olguların 46 (% 78)'sında glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı yok ve 13 (% 22)'ünde vardı. Renal toksisite olan grupta 28 (% 70) hastada glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı yok ve 12 (% 30) hastada varken, renal toksisite olmayan grupta 14 (% 73.7) hastada yok ve 5 (% 26.3) hastada vardı. Renal toksisite ile glikopeptid

grubu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.738$ ).

Tüm olguların 55 (% 93.2)'inde aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı yok ve 4 (% 6.8)'ünde vardı. Renal toksisite olan grupta 37 (% 92.5) hastada aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı yok ve 3 (% 7.5) hastada varken; renal toksisite olmayan grupta 18 (% 94.7) hastada aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı yok ve 1 (% 5.3) hastada vardı. Renal toksisite ile aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0.999$ ).

Tüm hastaların 53 (% 89.8)'ünde kinolon grubu antibiyotik kullanımı yok ve 6 (% 10.2)'sında vardı. Renal toksisite olan grupta 37 (% 92.5) hastada glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı yok ve 3 (% 7.5) hastada varken, renal toksisite olmayan grupta 16 (% 84.2) hastada yok ve 3 (% 15.8) hastada vardı. Renal toksisite ile glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.376$ ).

Hastaların 41 (% 69.5)'inde antifungal tedavi kullanımı yok ve 18 (% 30.5)'inde vardı. Renal toksisite olan grupta 28 (% 70) hastada antifungal tedavi kullanımı yok ve 12 (% 30) hastada varken, renal toksisite olmayan grupta 13 (% 68.4) hastada antifungal tedavi kullanımı yok ve 6 (% 31.6) hastada vardı. Renal toksisite ile antifungal tedavi arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.902$ ).

Tüm hastaların 57 (% 96.6)'sinde antiviral tedavi kullanımı yok ve 2 (% 3.4)'sinde vardı. Renal toksisite olan grupta 40 (% 100) hastada antiviral tedavi kullanımı yokken, renal toksisite olmayan grupta 17 (% 89.5) hastada antiviral tedavi kullanımı yok ve 2 (% 10.5) hastada vardı. Renal toksisite ile antiviral tedavi arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $p=0.100$ ).

Yukarıda belirtilen tedaviler dışında diğer antibiyotik kullanımları da değerlendirildi. Tüm hastaların 32 (% 54.2)'sinde diğer antibiyotik kullanımı yok, 15 (% 25.4)'inde metronidazol, 6 (% 10.2)'sında tigesiklin, 1 (% 1.7)'inde trimetoprim sulfometaksazol (TMP-SMX) ve 5 (% 8.5)'inde metronidazol ve tigesiklin birlikte kullanımı vardı. Renal toksisite olan grupta 21 (% 52.5) hastada diğer antibiyotik kullanımı yok, 11 (% 27.5) hastada metronidazol, 5 (% 12.5) hastada tigesiklin ve 3 (% 7.5) hastada metronidazol ve tigesiklin birlikte kullanımı varken, renal toksisite olmayan grupta 11 (% 57.9) hastada diğer antibiyotik kullanımı yok, 4 (% 21.1) hastada metronidazol, 1 (% 5.3) hastada tigesiklin, 1 (% 5.3) hastada TMP-SMX ve 2

(% 10.5) hastada metronidazol ve tigesiklin birlikte kullanımı vardı. Renal toksisite ile diğer antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamadı (p=0.611). Hastaların aldığı diğer antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Hastaların aldığı diğer antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler

	Tüm hastalar (n=59)		Renal toksikite var (n=40)		Renal toksikite yok (n=19)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sefalosporin							
Yok	51	86.4	34	85.0	17	89.5	>0.999
Var	8	13.6	6	15.0	2	10.5	
Karbapenem							
Yok	3	5.1	1	2.5	2	10.5	0.240
Var	56	94.9	39	97.5	17	89.5	
Beta-laktam+ Beta-laktamaz İnhibitoru							
Yok	33	55.9	25	62.5	8	42.1	0.140
Var	26	44.1	15	37.5	11	57.9	
Oksazolidinonlar							
Yok	43	72.9	28	70.0	15	78.9	0.470
Var	16	27.1	12	30.0	4	21.1	
Glikopeptid							
Yok	46	78.0	32	80.0	14	73.7	0.738
Var	13	22.0	8	20.0	5	26.3	
Aminoglikozid							
Yok	55	93.2	37	92.5	18	94.7	>0.999
Var	4	6.8	3	7.5	1	5.3	
Kinolon							
Yok	53	89.8	37	92.5	16	84.2	0.376
Var	6	10.2	3	7.5	3	15.8	
Antifungal							
Yok	41	69.5	28	70.0	13	68.4	0.902
Var	18	30.5	12	30.0	6	31.6	
Antiviral							
Yok	57	96.6	40	100.0	17	89.5	0.100
Var	2	3.4	0	0.0	2	10.5	
Diğer antibiyotikler							
Yok	32	54.2	21	52.5	11	57.9	0.611
Metronidazol	15	25.4	11	27.5	4	21.1	
Tigesiklin	6	10.2	5	12.5	1	5.3	
TMP-SMX	1	1.7	0	0.0	1	5.3	
Metronidazol+Tigesiklin	5	8.5	3	7.5	2	10.5	

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda çoklu antibiyotik direnci geliştiren gram negatif bakteriler ve sınırlı antibiyotik seçeneği, bir dönem nefrotoksisite yan etkisi nedeniyle tedavide kullanımı azaltılan kolistin yoğun bakımda kullanımını tekrar gündeme getirmiştir. Kolistin *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii* ve *klebsiella pneumoniae* gibi sorunlu mikroorganizmaların tedavisinde önerilmektedir (14, 25, 26).

Kolistin tedavisinde en sık görülen yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Bu etkiler doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür (2,6,25-29). Kolistin böbreklerde proksimal tübülüs hücrelerine etki ederek hasar oluşturmaktadır (3).

Yapılan çeşitli çalışmalarda kolistine bağlı nefrotoksisite oranları farklılık göstermektedir. Bunun nedeni böbrek yetersizliği için farklı ölçütlerin kullanılması ve farklı hasta gruplarının değerlendirilmesi olabilir (3,14).

Kolistin tedavide kullanılmaya başlamasından sonraki yaklaşık 15 yıllık süreçte (1959-1975) bildirilen nefrotoksisite oranlarıyla, 1995 sonrasındaki dönemde bildirilen oranlar birbirinden farklıdır (3,6,31). Falagas ve Kasiakou kolistin toksisitesi hakkında eski ve yeni çalışmaları derleyen bir literatür taraması yapmışlar, kolistimetat sodyumun 1975 öncesinde çoğunlukla intramüsküler ve günümüze göre yüksek dozlarda kullanıldığını; nefrotoksisite oranının ise yaklaşık % 30 (% 20-50) düzeyinde olduğunu saptamışlardır (3,6). Hartzel ve ark.'nın yaptığı ve sağlık sorunu olmayan genç (yaş ortalaması  $27\pm 12$ ) hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise kolistine bağlı böbrek hasarı oranı % 45,4 olarak bildirilmiştir (27). Kaya ve ark.'nın onkolojik hastalarda kolistin ilişkili nefrotoksisiteyi değerlendirdiği bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalardaki nefrotoksisite % 8.6, solid tümör nedeniyle takip edilen hastalarda ise nefrotoksisite oranı % 69.5 olarak bildirilmiştir (14). Kwon ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise kolistine bağlı nefrotoksisite oranı % 53,5 olarak saptanmıştır (30). Biz çalışmamızda anestezi yoğun bakım ünitesinde 2013 Mayıs ve 2015 Mayıs tarihleri arasında yoğun bakımda takip edilen 96 hastayı değerlendirdik ve 37 hasta daha önce AKIN ile gösterilmiş böbrek hasarı olması, kronik böbrek yetmezliği tanısı, daha önceki hastane yatışlarında renal replasman tedavisi almış olması veya 48 saatten daha kısa süre kolistin kullanılması nedenleriyle

çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 59 hastada nefrotoksisite % 67.8 olarak saptandı. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yoğun bakımda takip edilen, çoğunlukla altta yatan kronik komorbiditesi olan hastalar olması böbrek hasarı oranının yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda ileri yaş kolistinle ilişkili böbrek hasarı gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmiştir (3). Temoçin ve ark. 65 yaş üstünün toksisite için anlamlı risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (32). Yaşlılarda GFH ve kas kütlesi birlikte azaldığından normal serum kreatinin konsantrasyonları devam eder. Böylece GFH'deki azalma yaşlılarda kas kitlesindeki azalmadan dolayı maskelenebilir ve GFH'deki azalmaya rağmen serum kreatinini normal seviyelerde kalır. Bununla birlikte yaşlı hastalarda serum kreatinin konsantrasyonlarındaki hafif artış bile belirgin renal hastalığı gösterebilir (16,21). Nefrotoksisite değerlendirmesinde kreatininin düzeyinin normal aralıkta olup olmadığını değerlendirmekten çok, ardışık kreatinin ve idrar çıkışı düzeylerinin takip edildiği AKIN gibi bir değerlendirme sisteminin kullanılmasının güvenli olacağı kanısındayız. Çalışmamızın sonuçlarında ortalama yaş renal toksisite olan grupta  $59.1 \pm 18.2$  ve olmayan grupta  $47.0 \pm 21.4$  olarak hesaplandı. Nefrotoksisite gelişen hastaların yaş ortalaması, renal toksisite olmayan grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yaşlı hastalarda kolistin tedavisi verilirken böbrek fonksiyonlarının sıkı takip edilmesi gerekmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda böbrek hasarının daha çok ilk hafta içinde geliştiği bildirilmiştir (3,31). Temoçin ve ark. da kolistin toksisitesinin çoğunlukla ilk 1 hafta içinde geliştiğini göstermişlerdir (32). Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak ortalama 5. günde (2-21) ilk hasarın ortaya çıktığı gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda kolistin tedavisi kesildikten sonra ortalama 1-3 ay içinde hasarın büyük oranda düzeldiği bildirilmektedir (3).

Kolistin tedavide kullanılmaya başlanmasından bu yana dünyada kabul edilmiş standart bir doz uygulaması bulunmamaktadır. Bu durum geçmişte dozların fazla verilmesine yol açmış olabilir. Kolistin tedavisinde daha çok üretici firmaların önerileri doğrultusunda dozlar ayarlanmaktadır (3). Ancak verilen dozun toksisite düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Temoçin ve ark. RIFLE sınıflamasına

göre kolistin kullanımı sonrasında nefrotoksisitenin değerlendirildiği bir çalışmada kolistin toksisitesinin çoğunlukla ilk 1500 mg dozda geliştiğini saptamışlardır (32). Değerlendirdiğimiz hastalarda kolistinin ortalama günlük dozu renal toksisite olan grupta  $435.6 \pm 69.6$  mg/gün ve olmayan grupta  $388.1 \pm 116.2$  mg/gün olarak hesaplandı. Nefrotoksosite gelişen grupta günlük ortalama kolistin dozu ortalaması daha yüksek olmakla birlikte; nefrotoksosite için risk faktörü olarak saptanmadı. Çalışmadaki sınırlı hasta sayısı ve çok merkezli bir çalışma olmaması nedeniyle istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilememiş olabilir. Daha geniş hasta kitlelerinin değerlendirildiği çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.

Kolistin böbrekte proksimal tübülüs hücrelerinde sitoplazmik membran geçirgenliğini artırarak, hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesine ve böylece hücre hasarına neden olmaktadır (3). Hastanın ekstrasellüler iyon dengesi nefrotoksosite üzerinde etkili olabilir. Literatürde bu konuda anlamlı sonuçlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların kolistin başlandığı gün plazma sodyum, potasyum, magnezyum ve fosfor düzeyleri değerlendirildi. Magnezyum düzeyi renal toksisite olan grupta  $1.9 \pm 0.3$  mg/dL ve olmayan grupta  $1.8 \pm 0.4$  mg/dL olarak hesaplandı. Renal toksisite olan ve olmayan grupların magnezyum düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.021$ ). Ancak nefrotoksosite olan ve olmayan gruptaki ortalama düzeyler normal aralıkta olduğundan klinik kullanımda anlamsız olabileceği düşünüldü.

Temoçin ve ark. başlangıçta mevcut olan BUN yüksekliğinin kolistin ilişkili böbrek hasarı için risk faktörü ( $p=0,015$ ) olduğunu göstermişlerdir (32). Değerlendirdiğimiz hastalarda başlangıç BUN düzeyi yüksekliğinin renal toksisite gelişiminde belirgin bir risk faktörü olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Tedavi başlanırken hastaların BUN düzeyinin dikkate alınarak tedaviye karar verilmesinin güvenli olabileceği kanısındayız.

Kolistine bağlı nefrotoksosite olasılığını arttıran durumlar arasında diyabetes mellitus bulunmaktadır (3). ABD’de son dönem böbrek yetmezliği hastalarının % 39’unda diyabetes mellitus tanısı gösterilmiştir (39,40). Diyabetik nefropati diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve geç ortaya çıkan bir bulgudur (41). Çalışmamızda DM tanısı böbrek hasarı için risk faktörü olarak gösterilemedi. Bunun



çalışmamızın çok merkezli bir çalışma olmaması ve buna bağlı kısıtlı hasta sayısı ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Bununla birlikte başka bir ciddi sistemik hastalık olan koroner arter hastalığı tanısı renal toksisite olan grupta 12 (% 30) hastada varken, renal toksisite olmayan grupta 1 (% 5.3) hastada vardı. Renal toksisite ile KAH tanısı arasında anlamlı ilişki gösterildi ( $p=0.044$ ). Renal bozukluğu olan hastalarda koroner arter hastalığının klinik yansıması genel nüfusa benzer olmakla birlikte, bu hastalarda sessiz iskeminin daha sık olduğu bilinmektedir (33,35). Renal disfonksiyon ve yetersizlik sıklıkla kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olurken, kardiyovasküler hastalık, disfonksiyon veya yetersizlik de renal fonksiyonları bozabilir (33,34). KAH tanılı hastalar klinik olarak semptomsuz olsa da böbrek fonksiyonları kısıtlanmış hastalar olabilir. Altta yatan renal disfonksiyon nefrotoksositeye zemin hazırlayabilir. KAH tanısı ile kolistin nefrotoksitesini ilişkilendirecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda kolistin ile birlikte vankomisin, amnoglikozid ve karbapenem kullanımının kolistine bağlı nefrotoksosite gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3,28,36). Temoçin ve ark. kolistinle birlikte kullanılan aminoglikozid grubu antibiyotiklerin hasar gelişiminde risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (32). Aminoglikozid tedavisi alan vakaların yaklaşık % 10-15'inde akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetersizliği gelişmektedir (37,38). Bu oran doğrultusunda, nefrotoksitesi bilinen kolistin ile birlikte aminoglikozidlerin kullanımında böbrek hasarı açısından dikkatli olmak gerekmektedir (1). Yaptığımız çalışmada hastaların kolistin kullanımından bir hafta önce ve kolistin ile birlikte aldığı diğer antibiyotikler değerlendirildi. Ancak böbrek hasarı gelişiminde riski artıran herhangi bir grup antibiyotik saptanamadı. Daha geniş hasta serileriyle yapılan çalışmalarla daha doğru bilgilere erişilebileceği kanısındayız.

## 6. SONUÇ

Çoklu antibiyotik direnci geliştiren sorunlu mikroorganizmalar ve sınırlı tedavi seçeneği, böbrek hasarı yan etkisi bilinen kolistin yoğun bakım hastalarında kullanımını zorunlu hale getirmektedir (1,4). Farklı gram negatif etkenlerde etkin olan kolistin klinikte kullanımı günümüzde tekrar gündeme gelmiştir.

Bu çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olarak yapılması en önemli kısıtlılıkları oluşturmuştur. Hastaların gözlem formlarına kaydedilen bazı bilgilere dosya arşiv sistemindeki bazı aksaklıklar nedeniyle ulaşılamamıştır. Ülkemizdeki veri tabanının ve kayıt sisteminin geliştirilmesi yeterli ve doğru bilgilere ulaşılmasına olanak sağlayabilir.

Yapılan diğer çalışmalarda diyabetin kolistinle ilişkili böbrek hasarı gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3). Bu çalışmada kısıtlı hasta sayısı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilememiştir.

Verilen dozun toksisite düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kolistin kullanımı sonrasında nefrotoksisitenin değerlendirildiği bir çalışmada kolistin toksisitesinin çoğunlukla ilk 1500 mg dozda geliştiği saptanmıştır (32). Değerlendirdiğimiz hastalarda nefrotoksisite gelişen grupta günlük kolistin dozu ortalaması daha yüksek olmakla birlikte, nefrotoksisite için risk faktörü olarak saptanmadı. Daha geniş hasta kitlelerinin değerlendirildiği çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.

Hastaların ekstrasellüler elektrolit dengesi nefrotoksisite üzerinde etkili olabilir. Literatürde bu konuda anlamlı sonuçlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda plazma magnezyum düzeyi değerlendirmesinde, renal toksisite olan ve olmayan gruplarda magnezyum düzeyi ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.021$ ). Ancak nefrotoksisite olan ve olmayan gruptaki ortalama düzeyler normal aralıkta olduğundan klinik kullanımda anlamsız olabileceği düşünüldü.

Çalışmalarda vankomisin, aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımının kolistine bağlı nefrotoksisite gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3,28,36). Çalışmamızda hastaların kolistin kullanımından bir hafta önce ve kolistin ile birlikte aldığı diğer antibiyotikler değerlendirilmiş, fakat

böbrek hasarı gelişiminde riski artıran herhangi bir grup antibiyotik saptanamamıştır. Daha geniş hasta sayısı ile yapılan çalışmalarla daha doğru bilgilere erişilebileceğini düşünüyoruz.

Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak başlangıç BUN yüksekliği ve ileri yaşın böbrek hasarı gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı birlikteliği risk faktörü olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada iki yıllık bir zaman dilimindeki 96 hasta incelenmiş, 37 hasta böbrek hasarı öyküsü ve 48 saatten az kolistin kullanımı nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların büyük bir kısmının çalışmaya dahil edilememesinin nedeni yoğun bakım hastalarının çoğunlukla komorbiditesi yüksek hastalar olmasından kaynaklanmaktadır. Farklı hasta gruplarında, daha çok sayıda hastayla ve çok merkezli yapılacak çalışmalar daha uygun sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayabilir.

Literatür ile uyumlu olarak başlangıç BUN yüksekliği ve ileri yaşın böbrek hasarı gelişiminde etkili olduğu gösterildi. Koroner arter hastalığı birlikteliği risk faktörü olarak saptandı. Kolistinin ortalama günlük dozu hasar gelişen grupta daha yüksek bulunmasına rağmen anlamlı risk faktörü olarak gösterilemedi.

## 7. TÜRKÇE ÖZET

### YOĞUN BAKIMDA KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Yoğun bakım enfeksiyonlarında çoklu antibiyotik direnci geliştiren pseudomonas aeruginosa, acinetobacter baumannii, klebsiella pneumoniae gibi pek çok etken bulunmaktadır. Nefrotoksisite yan etkisi nedeniyle klinik kullanımda 1980'lerde geri planda kalan kolistin bu sorunlu patojenler ve sınırlı antibiyotik seçeneği nedeniyle günümüzde tekrar tercih edilmeye başlanmıştır. Ancak kolistin böbrekler üzerindeki olumsuz etkisi klinikte kullanımını sınırlamaktadır.

Çalışmamızda retrospektif olarak Mayıs 2013 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım ünitesinde 48 saatten uzun süreli kolistin tedavisi verilen hastalar elektronik bilgisayar kayıt sisteminden ve arşivden elde edilen dosya ve gözlem formlarından incelendi. Nefrotoksisite gelişmiş ve gelişmemiş olan hastalar karşılaştırıldı. Nefrotoksisite değerlendirmesi Acute Kidney Injury Network (Akut Böbrek Hasarı Ağı) skorlama sistemi ile yapıldı. Veriler SPSS 17.0 programı ile çeşitli istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

96 hasta değerlendirildi ve 37 hasta böbrek hasarı öyküsü veya 48 saatten az kolistin kullanımı nedeniyle çalışmaya alınmadı. Literatür ile uyumlu olarak başlangıç BUN yüksekliği ve ileri yaştan böbrek hasarı gelişiminde etkili olduğu gösterildi. Koroner arter hastalığı birlikteliği risk faktörü olarak saptandı. Kolistin ortalama günlük dozu hasar gelişen grupta daha yüksek bulunmasına rağmen anlamlı risk faktörü olarak gösterilemedi. Plazma magnezyum düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen, böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen her iki grupta ortalama düzeyi normal aralıkta olduğundan klinik olarak kullanılamayabilir.

Sonuç olarak nefrotoksisite yan etkisine rağmen, sorunlu patojenlerde kullanımı önemli olan kolistin, başlangıç BUN yüksekliği mevcut olan hastalarda ve ileri yaşta dikkatli kullanılması gerekmektedir. Koroner arter hastalığı tanılı hastalar için kolistinle ilişkili nefrotoksisiteyi gösteren daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## 8. İNGİLİZCE ÖZET

### FACTORS FOR COLISTIN-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY IN INTENSIVE CARE UNIT

Intensive Care Unit-acquired infection is common and often associated with multidrug resistant organisms such as *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii* and *klebsiella pneumoniae*. Because of nephrotoxicity, colistin was abandoned from clinical use in the 1980s, but problematic pathogens and limited antibiotic options, it is again preferred today. Its adverse effects on the kidneys are limiting the use in the clinic.

In our study, all patients who was given colistin treatment longer than 48 hours at İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Anesthesiology and Reanimation intensive care unit from May 2013 through May 2015, was examined from medical electronic database and files and patient observation forms obtained from the archive. Nephrotoxicity developed and undeveloped patients were compared. Nephrotoxicity evaluation was made with Acute Kidney Injury Network scoring system. Data were analyzed with SPSS 17.0 software and a variety of statistical methods.

96 patients were evaluated, but 37 patients were excluded due to the less than 48 hours use of colistin and history of kidney damage. Initial height of the BUN and advanced age were shown to be effective in the development of renal damage in accordance with literature. Coronary artery disease was found as a risk factor. Although the average daily dose of colistin was higher in the damage developing group, it did not show as significant risk factor. Despite the fact that the magnesium level was statistically significant, the average level was in the normal range for both groups, therefore it may not be used clinically.

As a result, despite the adverse effects of nephrotoxicity, colistin that is important for problematic pathogens must be used carefully on patients with initial height of the BUN and elderly patients. For patients diagnosed with coronary artery disease, we believe that the need for more studies showing nephrotoxicity associated with colistin.

## 9. KAYNAKLAR

1. Oral Ö. Colistin Indication and Clinical administration (Kolistin Endikasyon ve Klinik Kullanımı). Ankem Derg 2012; 26 (Ek 2) : 12-18.[http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM\\_26\\_Ek2\\_12\\_18.pdf](http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_26_Ek2_12_18.pdf).
2. Sümer Ş, Dikici N. Kolistin. Yoğun Bakım Dergisi 2010. [http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu\\_folder/2010-04/html/2010-9-4-182-187.htm](http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2010-04/html/2010-9-4-182-187.htm).
3. Mert A. Kolistin Toksisitesi. Ankem Derg 2012; 26 (Ek 2): 22-26. [http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM\\_26\\_Ek2\\_22\\_26.pdf](http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_26_Ek2_22_26.pdf).
4. Akalın H. Kolistin. Ankem Derg 2007; 21 (Ek 2): 26-28. [http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM\\_21\\_Ek2\\_26\\_28.pdf](http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_21_Ek2_26_28.pdf). Mülazımoğlu L. Kolistimetat Sodyum ve Kolistin Farmakokinetiği–Farmakodinamisi. Ankem Dergi 2012; 26 (Ek 2) : 19-21. [http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM\\_26\\_Ek2\\_19\\_21.pdf](http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_26_Ek2_19_21.pdf).
5. Mülazımoğlu L, Kolistimetat Sodyum ve Kolistin Farmakokinetiği–Farmakodinamisi Ankem Derg 2012; 26 (Ek 2) : 19-21. [http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM\\_26\\_Ek2\\_19\\_21.pdf](http://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_26_Ek2_19_21.pdf).
6. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005;40:1333-41.
7. Polymyxins. [document on the Internet]. Available from: <http://www.slideshare.net/doctorrao/polymyxins>.
8. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis 2006;6:589-601.
9. Warren HS, Kania SA, Siber GR. Binding and neutralization of bacterial lipopolysaccharide by colistin nonapeptide. Antimicrob Agents Chemother. 1985 Jul; 28(1):107–112.
10. Polymyxyn B mode of action [image on the Internet]. Available from: [https://www.google.com.tr/search?q=polymyxin+b&biw=1517&bih=714&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwiTy6Xl8KLKAhWFZCwKHZiJACIQ\\_AUIBigB&dpr=0.9#imgrc=-\\_uPvDTrFu9TUM%3A](https://www.google.com.tr/search?q=polymyxin+b&biw=1517&bih=714&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwiTy6Xl8KLKAhWFZCwKHZiJACIQ_AUIBigB&dpr=0.9#imgrc=-_uPvDTrFu9TUM%3A).

11. Dai C, Tang S, Velkov T, Xiao X. Colistin-Induced Apoptosis of Neuroblastoma-2a Cells Involves the Generation of Reactive Oxygen Species, Mitochondrial Dysfunction, and Autophagy. *Mol Neurobiol.* 2015 Aug; 28.
12. Polymyxins Revisted. New indications for old antibiotics [image on the Internet]. Available from: [www.slideshare.net/drashokrattan/polymyxins-revisted?next\\_slideshow=3](http://www.slideshare.net/drashokrattan/polymyxins-revisted?next_slideshow=3).
13. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jul; 55(7):3284–3294.
14. Kaya M, Tunçel Yİ, Kuru RN, Menteş S, Ünver S, Çeken S, et al. Onkoloji Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde Kolistin İlişkili Nefrotoksisitenin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* (2014)12: 51-6.
15. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Akut böbrek hasarı ve yetersizliği, yoğun bakım. In: Morgan and Mikail's Clinical Anesthesiology (Klinik Anesteziyoloji). 5th edition. The McGraw-Hill Companies, 2015:1277-1330.
16. Stoelting RK, Miller RD. Böbrek, karaciğer ve safra yolu hastalıkları. In: *Basics of Anesthesia (Temel Anestezi)*. 2010:425-436.
17. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Dan LL, Jameson JL. Renal hastalıklar. Kısım 10. in *Harrison İç Hastalıkları çeviri el kitabı*. İstanbul, 2006: 653-689.
18. Çivilibal M, Yavaş Aksu B. Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Akut Böbrek Hasarı (Acute Kidney Injury and the Current Guidelines). Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye. Derleme / Review.
19. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. [document on the Internet]. Available from: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>.
20. Tonbul HZ. Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Sınıflandırılması (Definition and Classification of Acute Kidney Injury). *Nefroloji BD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2014; 7(1):1-6.
21. Altıparmak MR, Trabulus S. Yaşlılarda akut böbrek hasarı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Görüntüleme Yöntemleri Sempozyum Dizisi 2010; 1(69):9-31.

22. Akin studies. [document on the Internet]. Available from:<http://www.akinet.org/akinstudies.php>.
23. Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara.
24. Sakarya M. Skorlama sistemleri. Celal Bayar Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı, Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, 2006(4-2): 66-73.
25. Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:50-4.
26. Pintado V1, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrugresistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008; 56:185-90.
27. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (Colistimethate sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1724-8.
28. Pogue JM1, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53:879-84.
29. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4503-5.
30. Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim YG, Kim DJ, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:473-7.
31. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(1):18-29.
32. Temoçin F, Demirelli M, Bulut C, Tülek NE, Ertem G, Erdiñç FŞ. Kolistin ilişkili nefrotoksisite oranları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği.
33. Şen D, Kabakçı G. Kronik böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler sistem (Chronic renal disease and cardiovascular system). *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2007; 35:499-507.



34. Boudoulas H, Leier VC. Renal disorders and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 2280-97.
35. Logar CM, Herzog CA, Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 2003; 325:214-27.
36. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:168-71.
37. Sipahiođlu MH. Aminoglikozid kullanımına bağlı gelişen ABY (Aminoglycoside Induced Acute Renal Failure). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Kayseri. 2006;15 (Ek / Supplement 1) 48-50.
38. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1988; 33:900.
39. Nadir I, Topçu S, Gültekin F, Yöner Ö. Kronik Böbrek Yetmezliđinde Etyolojik Değerlendirme (The Assessment of Etiology in Chronic Renal Failure). *C. Ü. Tıp Fakóltesi Dergisi* 2002; 24(2):62-64.
40. United States Renal Data System. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2):38-49.
41. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:12-17.

## 10. EKLER

Ek 1. Etik kurul karar formu





