



TC

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**3.BASAMAK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KOLİSTİN KULLANIMINA
BAĞLI ABH GELİŞİMİNİN RIFLE VE KDIGO'YA GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR ÖNDER KESERCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2020



TC

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**3.BASAMAK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KOLİSTİN KULLANIMINA
BAĞLI ABH GELİŞİMİNİN RIFLE VE KDIGO'YA GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR ÖNDER KESERCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğretim Görevlisi EMRE AYDIN

DİYARBAKIR 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	4
SİMGELER VE KISALTMALAR	5
TABLolar	7
ŞEKİLLER	8
ÖZET	9
ABSTRACT	10
1-GİRİŞ VE AMAÇ	11
2-GENEL BİLGİLER	13
2.1.Polimiksinler	13
2.2 Kolistin.....	13
2.2.1. Etki Spektrumu	15
2.2.2. Farmakokinetik özellikler	15
2.2.3. Kullanım Şekli ve Dozları.....	16
2.2.4. Yan Etkileri.....	17
2.3. Akut Böbrek Hasarı Tanımı ve Terminoloji	18
2.3.1. Tanı Kriterleri	18
2.3.1.2. RİFLE Kriterleri.....	20
2.3.2. ABH’da Tanısında Kullanılan Böbrek Fonksiyon Testleri.....	21
2.3.2.3. Kan Üre Azotu (BUN)	22
2.3.3. Prerenal ABH.....	23
2.3.4. Renal ABH.....	23
2.3.4.1. Renal İskemi	23
2.3.4.2. Sepsis	23
2.3.4.3. Nefrotoksinler	24
2.3.5. Postrenal ABH	24
2.4. 3. Basamak Yoğun Bakımlarda Kullanılan Tahmin Puanlama Sistemleri	24
2.4.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE).....	25

2.4.2. Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA).....	26
3-MATERYAL VE METOT.....	27
4-BULGULAR.....	29
5-TARTIŞMA.....	37
6-KAYNAKLAR.....	41
7-ÖZGEÇMİŞ.....	46

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Dr. Öğretim Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ'e teşekkürlerimi sunuyorum. Tez çalışmamın tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN'a ve rotasyon eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım diğer branşların değerli öğretim üyelerine birlikte

çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

DR ÖNDER KESERCİ

DİYARBAKIR/2020



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hasarı

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)

Ca : Kalsiyum

CMS: Colistimethate sodium (kolistimetat sodyum)

CRP: C-reaktif protein

dL: Desilitre

dk: Dakika

DKB: Diastolik kan basıncı

DM: Diyabetes mellitus

FDA: Food and Drug Administration

FENa+ : Fraksiyonel sodyum ekskresyonu

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HT: Hipertansiyon

IM : İntramüsküler

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)

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)

mm3: Milimetreküp

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

MV: Mekanik ventilasyon

Na: Sodyum

OAB: Ortalama arter basıncı

P: Fosfor

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

WBC: White blood cell (Lökosit)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

TABLolar

Tablo 1. KDIGO evreleme sistemi

Tablo 2. RIFLE kriterleri

Tablo 3. APACHE II skora sistemi

Tablo 4. SOFA skora sistemi

Tablo 5: Başvuru anında hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Tablo 6: Renal hasar gelişen ve gelişmeyen hastalarda ortalama ve ortanca sağkalım süreleri

Tablo 7: Renal hasar gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ortalaması

Tablo 8: Hastaların yatış anındaki laboratuvar değerleri

Tablo 9: Renal hasar gelişen ve gelişmeyen hastalarda bazal laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 10: KDIGO ve RIFLE kriterlerine göre hasta ölen ve yaşayan hasta sayıları

ŞEKİLLER

Şekil 1. Polimiksin B'nin kimyasal yapısı

Şekil 2. Kolistin ve kolistimetat sodyumun kimyasal yapısı

Şekil 3: Kan ve diğere vücut sıvılarında üreyen mikroorganizma

Şekil 4: RIFLE kriterlerine göre hasta sayıları

Şekil 5: KDİGO evreleme sistemine göre hasta sayıları

Şekil 6: Mortalite tahmininde KDİGO ve RIFLE sensitivite ve spesifitesi(ROC analizi)

ÖZET

Amaç: 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. Biz bu çalışmada yoğun bakımda takipli olup colistin kullanan hastalarda abh gelişiminin RIFLE ve KDIGO'ya göre değerlendirilmesi ve karşılaştırılması hedeflendi.

Yöntem: Çalışmamız da retrospektif olarak 2016 ocak ve 2019 aralık tarihleri arasında Dicle üniversitesi hastaneleri dahiliye 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 RIFLE ve KDIGO evrelemesine göre yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 145 hasta değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 78'inde(%58) kolistin kullanımı sonrası renal hasar geliştiği saptandı. Renal hasar gelişimi mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Renal hasar gelişimi ileri yaş hastalarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Kolistine bağlı renal hasar gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı Renal hasar gelişen hastaların 45 tanesinde pnömoni saptandı. Yapılan istatistik analiz sonucu renal hasar gelişim riski açısından pnömoni varlığı anlamlı bulundu. Kolistin kullanımına bağlı renal hasar gelişimi için risk faktörlerine baktığımızda bazal hemoglobin düşüklüğü, bazal üre, kreatinin, potasyum, fosfor, magnezyum yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mortalite oranları KDIGO ve RIFLE evreleme sistemlerine göre benzer şekilde bulundu. Mortalite açısından her iki sınıflandırma da kullanılabilir.

Sonuç: Mortalite tahmini için KDIGO ve RIFLE kriterlerinin ikisinin de kullanılabileceğini ancak KDIGO'nun daha kolay kullanımı ve spesifite-sensitivitesinin daha yüksek olması sebebiyle öncelikli kullanımını öneriyoruz.

ABSTRACT

Purpose: There are many factors such as pseudomonas aeruginosa, acinetobacter baumannii, klebsiella pneumoniae that develop multiple antibiotic resistance in intensive care infections. Colistin, which remained in the back ground in the 1980s in clinical use due to the nephrotoxicity side effect, has started to be preferred again due to these problematic pathogens and limited antibiotic options. However, the negative effect of colistin on the kidneys limits its use in the clinic.

Method: In our study, retrospectively, patients who were given colistin treatment for more than 48 hours in the DICLE university medical faculty hospitals intensive care unit between january 2016 and december 2019 were examined from the electronic computer recording system and the files and observation forms obtained from the archive. Patients with and without nephrotoxicity were compared. Nephrotoxicity assessment was done according to RIFLE and KDIGO staging.

Results: In our study, 145 patients were evaluated. Renal damage was detected in 78 (58%) of the patients included in our study after the use of colistin. Patients with renal damage were found by eliminating patients without renal damage according to both the RIFLE and KDIGO staging system. Renal damage development was found statistically significant in terms of mortality. Although renal damage development was more common in advanced age patients, no statistical significance was found. There was no significant statistical relationship between

colistin-induced renal injury and gender. 45 patients with renal injury had pneumonia. As a result of the statistical analysis, the presence of pneumonia was found significant in terms of the risk of developing renal damage. When we look at the risk factors for the development of renal damage due to colistin use, low basal hemoglobin, basal urea, creatinine, potassium, phosphorus and magnesium levels were found statistically significant. Mortality rates were similar compared to KDIGO and RIFLE staging systems. In terms of mortality, both classifications can be used.

Conclusion: We recommend that the KDIGO and RIFLE criteria can be used for mortality estimation, but we recommend using the priority as KDIGO is easier to use and has higher specificity-sensitivity.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kolistin, polimiksin grubu polipeptid antibiyotiklerdendir. Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştiren pseudomonas aeruginosa, acinetobacter baumannii, klebsiella pneumoniae gibi çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmaların tedavisinde tercih edilen ajanlardır.(1)

Polimiksinler, Paenibacillus polimiksa'dan izole edilip 1950'lerde klinik kullanıma uygun hale getirildi.(1) Bununla birlikte, sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin olarak da bilinir) klinik kullanımdadır.(2,3) Kolistimetat sodyum bir ön ilaç olup sıvıda kendiliğinden hidrolize olur; aktif form olan kolistine dönüşür. Kolistin klinik kullanımda i.v, im, intratekal/intraventriküler uygulanmaktadır. Kolistinin i.m. kullanımı, emilimi değişkenlik gösterdiği için i.m uygulama klinikte ender kullanılır.(3) 1970li yıllarda görece yan etkileri kolistine göre az olan aminoglikozidlerin keşfi ile birlikte kullanımı giderek azalmıştır. 2000'li yıllarda

özellikle *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* spp gibi çoklu ilaç direnci olan mikroorganizma tedavisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır.(2)

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

Nefrotoksisite özellikle yoğun bakımda yatan kritik hastalar başta olmak üzere, hastane yatışı olan hasta popülasyonunda morbidite ve mortaliteyi artıran bir klinik tablodur. İntravenöz polimiksinlerin en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir.(2)

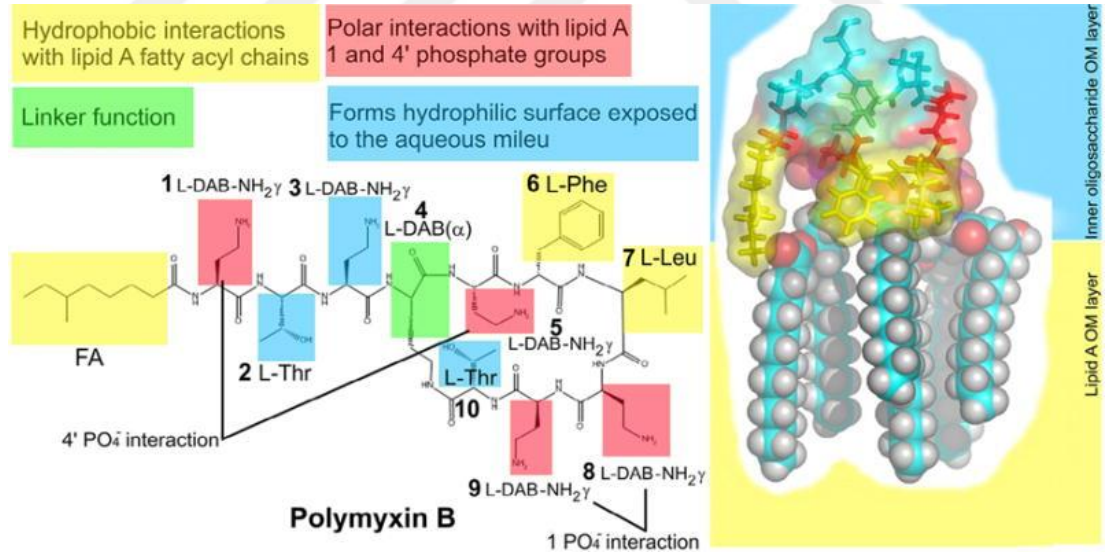
Çalışmamızda 2016 ocak ve 2019 aralık tarihleri arasında hastanemizde dahiliye yoğun bakım ünitesinde 48 saat kolistin tedavisi almış olan hastalar retro spektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma yatış nedenleri, yoğun bakım yatışında ve kolistin kullanımının başlandığı gün SOFA ve APACHE II skorları, yoğun bakım yatış süreleri, ek hastalık varlığı, laboratuvar özellikleri, kolistin kullanım öncesi kreatinin düzeyi, üreyen mikroorganizma, ürediği kültür, tedavinin kullanım şekli, sepsis septik şok varlığı değerlendirildi. Nefrotoksisite gelişmiş ve gelişmemiş hastalar tüm bu özelliklerle karşılaştırıldı. Nefrotoksisite RIFLE ve KDIGO kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışmamızda kolistin kullanımına bağlı akut böbrek hasarı gelişiminin RIFLE ve KDIGO ya göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Polimiksinler

Polimiksinler, *Paenibacillus polymyxa* bakterilerinin fermantasyon ürünleri olup 1940'lı yıllarda tanımlanmışlardır. Polimiksinler 5 grup olarak tanımlanmış olup (polimiksin A-E) polimiksin B ve polimiksin E klinik kullanımı mevcuttur. (5) Polimiksin B'nin yapısı şekil 1'de gösterilmiştir. Molekül ağırlığı yaklaşık 1200 Da'dır. Temel yapıları, yüksek oranda 2,4-diaminobutirik asit (Dab) kalıntısı olan sekiz ila on aminoasit içeren bir polikasyonik peptit halkasından ve bir amid bağlantısı yoluyla peptit halkasına bağlanan bir yağ asidi yan zincirinden oluşur. Yağ asidi genellikle 6-metiloktanoik asit veya 6-metilheptanoik asittir. Pozitif yüklü Dab molekülleri ve yağ asidi kuyruğu antibiyotikleri amfipatik hale getirir. Bu özellik hem sulu hem de susuz ortamlara iyi dağıtılmalarını sağlar. Sonuç olarak, suda veya kanda ve prokaryotik ve ökaryotik lipid membranlarda iyi çözünmesini sağlar. (6)



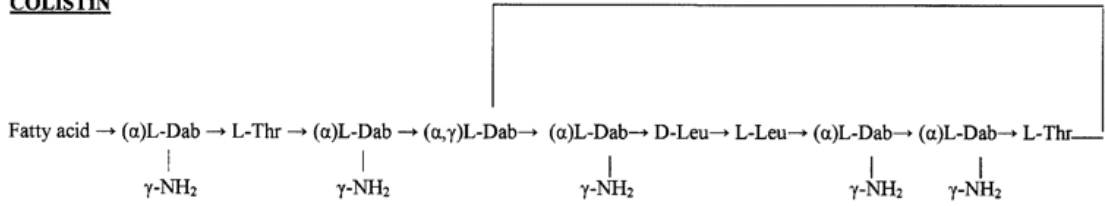
Şekil 1. Polimiksin B'nin kimyasal yapısı

2.2 Kolistin

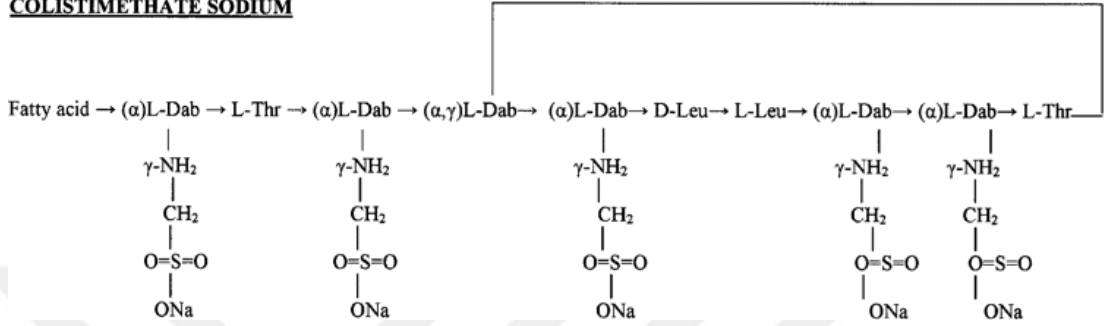
Kolistin, *Bacillus polymyxa* nın alt türü olan *Bacillus colistinus*'dan izole edilmiştir. (1) Polimiksin E olarak bilinir. Kolistin iki farklı ticari formu mevcut olup, bunlar kolistimetat sodyum ve kolistin sülfat olarak adlandırılır. Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum, yapılarındaki yağ asitlerine göre farklı özellikler taşır.

Kolistimetat sodyum, kolistin sülfattan daha az güçlü ve daha az toksiktir. Kolistin ile formaldehit ve sodyum bisülfid reaksiyonu sonucu üretilir.(7) Kolistin sülfat katyonik ve stabil bir molekül olmasına rağmen, kolistimetat sodyum kolistinin inaktif formu olduğu için anyonik ve stabil olmayan bir moleküldür. (şekil 2) Bir ön ilaç olan kolistimetat sodyum, vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür. Hidroliz antibakteriyel aktivite açısından önemli bir işlemdir. (8) Polimiksinler düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik ve yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etkinlik gösterirler. Etkinlikleri için hücre içine girişleri gerekli değildir. Katyonik yapıda bir peptid olan kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik özelliği ile gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan, anyonik yapıdaki lipopolisakkaridlere bağlanır. Membran geçirgenliğini değiştirir. Polimiksin E'nin polikatyonik kısmı hücre membranında bulunan lipopolisakkarid moleküllerini stabil halde tutan kalsiyum (Ca⁺²) ve magnezyum (Mg⁺²) gibi katyonların yerini değiştirir. Bakteriyel dış zarın dış kısmında lipopolisakkarit (LPS) moleküllerini stabilize eder. LPS ile ilave komplekslenme, LPS'nin lipit A kısmı ile antibiyotiğin yağ asidi arasındaki hidrofobik etkileşimlerle kolaylaştırılır. Polimoksin E konsantrasyonlarının artması hücre geçirgenliğine yol açar, tamamlayıcı duyarlılığı ve sonuçta lizizi artırır. Polimiksinler esas olarak gram-negatif bakteriyel hücre duvarına etki ederek sitoplazmik zarı hızla geçirgenlik değişikliklerine ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açar. (9) Kolistinin antibakteriyel etkinliğine ek olarak antiendotoksin etkinliği bulunmaktadır. Gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkarid moleküller endotoksin özelliğindeki lipit A bölgeleri içerir. Kolistin bu bölgelere bağlanarak endotoksinin etkisini bloke eder. (10)

COLISTIN



COLISTIMETHATE SODIUM



Şekil 2. Kolistin ve kolistimetat sodyumun kimyasal yapısı

2.2.1. Etki Spektrumu

Kolistin; Acinetobacter türleri, Psödomanas aeruginosa, Klebsiella türleri, Enterobacter türleri, Escherichiacoli, Salmonella türleri, Shigella türleri Citrobacter türleri Yersina pseudotuberculosis Morganella morganii ve Haemophilus influenzae dahil olmak üzere gram-negatif aerobik basillerin çoğuna karşı mükemmel bakterisidal aktiviteye sahiptir.(1)

Proteus spp., Providencia spp., Serratia spp., Burkholderia cepacia ve bazı Stenotrophomonas maltophilia şuşları genellikle kolitsin dirençlidir.(11)

Burkholderia cepacia, Serratia marcescens Moraxella catarrhalis, Proteus spp Providencia spp ve Morganella morganii gibi gram negatif basiller kolistine doğal dirençlidir. (12)

2.2.2. Farmakokinetik özellikler

Kolistimetat sodyum (CMS) fizyolojik ph da polianyon olup in vitro ve in vivo stabil değildir. Plazmada hidrolize olur ve aktif formu olan kolistine dönüşür.(13) Kolistinin plazma tepe konsantrasyonu intravenöz kullanımında, intramusküler kullanıma göre daha yüksektir. Fakat serum düzeyi intravenöz kullanımında hızlı düşüş göstermektedir. Ticari olarak iki farklı kolistin formu, oral ve topikal kullanım için

kolistin sülfat ve parenteral ve aerosol kullanımını için sodyum kolistin metansülfonat bulunmaktadır. Her iki form da gastrointestinal sistemden emilmez. Kolistin sülfat sadece topikal ve emilemeyen oral ürünler olarak formüle edilir. CMS, aktif ilaç kolistin dahil olmak üzere çeşitli türevler üretmek için intravenöz veya inhale uygulamadan sonra hidrolize olan bir ön ilaçtır.(12) Kolistin , karaciğer, akciğer, böbrek, beyin, kalp ve kaslar dahil olmak üzere birçok vücut dokusunun hücrelerinin membran lipitlerine sıkıca bağlanır.(14) Kolistin plevral boşluğuna, akciğer parankimine, kemik ve beyin-omurilik sıvısına dağılımı zayıftır.(15) Kolistin BOS penetrasyonu düşüktür ve bakterisidal konsantrasyonlara ulaşamamıştır.(16) Kolistin (baz) 251 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahiptir. Kolistin hesaplanan dağılım hacmi 0.34 L/kg'dır. CMS idrarla atılır ve kolistin böbrek dışı atılır. İnsanlarda biliyer atılım bildirilmemiştir. (17)

2.2.3. Kullanım Şekli ve Dozları

İntravenöz uygulama: Polimiksinler bakterilere karşı konsantrasyona bağlı öldürme sergiler, ancak neredeyse antibiyotik sonrası etkisi yoktur. Bu özellikler günde iki kez dozlanma nedenlerinden biridir. Parenteral kullanım için iki farklı kolistin formülasyonu ticari olarak mevcuttur. Her ikisi de sulandırma için kolistimetat sodyum tozu içerir, ancak farklı formüle edilirler ve farklı doz önerileri vardır. (18) Bir formülasyon, mg kolistin baz aktivitesi, diğeri ise uluslararası CMS birimleri olarak ölçülür; 150 mg kolistin baz aktivitesi yaklaşık 4.5 milyon uluslararası CMS birimine eşdeğerdir. (1 mg kolistin baz aktivitesi yaklaşık 30.000 uluslararası CMS veya 2.4 mg CMS birimine eşdeğerdir.).(19) Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için günde iki veya üç bölünmüş dozda günde 9 milyon uluslararası CMS birimidir (yaklaşık 300 mg kolistin baz aktivitesine eşdeğer). Kritik hastalara 9 milyon uluslararası ünite yükleme dozu gerekebilir. Böbrek yetmezliği durumunda dozlar azaltılmalıdır.(20) Gerçek vücut ağırlığı yerine ideal kullanım, daha düşük yan etki riski ile ilişkilendirilmiştir.(21) Kolistin için ideal doz belirsiz kalır ve önerilen aralığın ucundaki dozlar; yükleme dozunu takiben 12 saate bir 150 mg kolistin kullanımı daha uygun olabilir.

2.2.3.1. İnhaler Uygulama

İnhaler uygulamada kolitsinin optimal dozu belirsizdir ve günde iki kez 75 ila 150 mg kolistin baz aktivitesi (2.25 ila 4.5 milyon uluslararası birim CMS) arasındadır. Kolistin nebülüze inhalasyon için kullanılacaksa uygulamadan hemen önce karıştırılmalıdır. Kullanımdan 24 saat önce seyreltilmiş preparatlardaki ilaç yıkım ürünleri akciğer dokusunda doğrudan hasara neden olarak, potansiyel olarak ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkilere yol açabilir.(22)

2.2.3.2. İntratekal Uygulama

Çok ilaca dirençli gram negatif organizmalara bağlı merkezi sinir sistemi enfeksiyonu için kolistin intratekalveintraventricüleruygulaması kullanılmıştır. İntratekal polimiksinler sistemik antibiyotik tedavisine ek olarak uygulanır. (23) Literatürde kullanılan değişken dozlar göz önüne alındığında optimal doz belirsizdir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından önerilen kılavuz ilkeler ışığında kolistin günde 10 mg CMS (125.000 uluslararası birim CMS veya 4.2 mg kolistin baz aktivitesine eşdeğer) günlük bir dozda veya her 12 saatte iki bölünmüş dozda kullanılması önerilir.(23)

2.2.4. Yan Etkileri

İntravenöz polimiksinlerin en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir; nörotoksisite de görülür, ancak frekans ve şiddetin tanımlanması daha zordur. Böbrek toksisitesi esas olarak azalmış kreatinin klerensi ve artmış serum üre ve kreatinin seviyeleri olarak ortaya çıkan akut tübüler nekrozu içerir. Polimiksinlerin sistemik uygulaması hematüri, proteinüri ve oligüri ve akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği ile ilişkili olup tedavi esnasında böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Kolistine bağlı böbrek hasarı geri dönüşümlü olup renal toksisite insidansı yaklaşık yüzde 20 ila 60 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık kısmen böbrek toksisitesinin değişen tanımlarına ve başlangıçtaki böbrek fonksiyon bozukluğu ile uygulama dozu ve doz ayarlamalarındaki geniş değişikliklere bağlıdır. (1,24) Polimiksinlerin toksisitesi yapısında bulunan D-amino asit ve yağ asitleri ile ilişkili olabilir. Bu ilacın nefrotoksisitesi aminoglikozidlere benzemektedir. Her iki grup ilaç da proksimal tübülülere etki etmektedir. Proksimal tübülüs hücreleri tarafından alınır ve hücre içinde yoğunlaşırlar. Bu iki grup ilacın hücre içine alınmasında membranda bulunan megalin maddesinin önemi büyüktür. Sitoplazmik membran permeabilitesi artmakta ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesi gerçekleşmekte ve

hücreler şişip lizise uğramaktadır. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir. Kolistin nefrotoksisitesinde glomerüller sağlamdır. Nörotoksisiteye bağlı olarak parestezi, görsel değişiklikler, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromusküler blokaj gelişimi izlenebilir. Nöromusküler blokaj nedenli kas güçsüzlüğü ve apne görülebilir. (25) Kolistin kullanımı ile de bildirilen çeşitli diğer advers reaksiyonlar arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları, deri döküntüsü, ürtiker, genel kaşıntı, ateş ve hafif gastrointestinal bozukluklar bulunur. Kolistin kullanımına bağlı alerjik reaksiyon insidansı ~% 2 olarak bildirilmiştir. (25) Ayrıca, psödomembranöz kolit gelişimi, kolistin tedavisinin nadir de olsa potansiyel bir yan etkisini temsil eder. Aerosolize kolistin ile tedavi ayrıca bronkokonstriksiyon ve göğüs sıkışması ile komplike olabilir. Bununla birlikte, aerosolize kolistin tedavisine başlamadan önce inhale ag₂ agonistleri ile tedavi bronkokonstriksiyon gelişimini önleyebilir. (26)

2.3. Akut Böbrek Hasarı Tanımı ve Terminoloji

Akut böbrek hasarı saatler, günler içerisinde meydana gelen glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ani ve genellikle geri dönüşümlü bir düşüştür. Buna bağlı olarak üre ve diğer azotlu atık ürünlerin tutulmasına ve hücre dışı hacim ve elektrolitlerin düzensizliğine yol açar. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan Akut böbrek hasarı tanımı, sırayla geliştirilen spesifik kriterlere dayanmaktadır. Akut böbrek hasarının tanımını standardize hale getirebilmek için çeşitli ABH konsensus tanımları geliştirilmiştir.(27) Bu tanımlar serum kreatinin değerlerine ve hastanın idrar çıkışına dayanır.

2.3.1. Tam Kriterleri

ABH, serum kreatinin konsantrasyonunda ki bir artış veya saatler veya günler içinde gelişen idrar çıkışında bir azalma ile tanımlanır. ABH için önerilen kriterler arasında, 48 saat içinde serum kreatinininde ≥ 0.3 mg / dL (27 mikromol / L) artış veya önceki yedi gün içinde meydana geldiği bilinen ve ya var sayılan taban değerinin $\geq 1,5$ katı bir artış veya idrar hacminde altı saat içinde < 0.5 mL / kg / saate azalma olması ile tanımlanır.(28) Böbrek hastalıkları: Global Sonuçların Geliştirilmesi (KDIGO) tanımı ve evreleme sistemi, en yeni ve tercih edilen tanımdır.(29) Diğer evreleme sistemleri arasında RIFLE VE AKIN bulunmaktadır.

2.3.1.1. KDIGO Kriterleri

KDIGO (Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların İyileştirilmesi), böbrek hastalığı olan hastalar için klinik uygulama kılavuzları geliştirmek ve uygulamak için uluslararası bir girişimdir. Mart 2012'de KDIGO, akut böbrek hasarının (ABH) değerlendirilmesi ve tedavisi için rehberini yayınladı. KDIGO ABH'ı 3 kriterden biri veya daha fazlası olarak tanımlamıştır.

Bu kriterler ;

- 1- Kreatinin değerinin 48 saat içinde 0,3 mg/dl veya daha fazla artış göstermesi
- 2- Serum bazal kreatinin değerinin 7 gün içinde en az 1,5 kat artış göstermesi
- 3- İdrar çıkışının 0,5 ml/kg/saat olması (en az 6 saat boyunca) (30)

KDIGO'ya göre ABH evreleme sistemi tablo 1'de gösterilmiştir

Tablo 1. KDIGO evreleme sistemi

Evre	Serum kreatinin değeri	İdrar çıkışı
Evre-1	1,5-1,9 kat artış (7 gün içinde) Ya da 0,3mg/dl artış (48 saat içinde)	<0,5 ml/kg/saat (>6saat)
Evre-2	2-2,9 kat artış	<0,5 ml/kg/saat (>12 saat)
Evre-3	3 kat artış Ya da kreatinin>4mg/dl	<0,3ml/kg/saat >24saat veya 12 saat boyunca anüri

KDIGO kriterleri, sınıflandırma öncesinde hacim durumunun ve ABH'nin obstrüktif nedenlerinin düzeltilmesine izin verir. ABH tanısı koymadan ve sınıflandırmadan önce, hacim durumunu değerlendirmeli ve optimize edilmeli ve obstrüksiyon dışlamalıdır. (28) KDIGO tarafından önerilen tanım, AKIN ve RIFLE tanımlarının bir kombinasyonudur, ancak her ikisi için ortak olan bazı unsurlar değiştirilmiştir.(30)

2.3.1.2. RIFLE Kriterleri

Akut böbrek hasarının evrensel olarak tanımlanmasını engelleyen durumlar arasında ABH şiddetindeki farklılıklar (örn. hastanın hastane dışı bakımının yeterli olması ya da hastaneye yatma gerekliliği ya da yoğun bakım ünitesinde olması gibi durumlar); ABH'nin insidansı ve prognozunda meydana gelen dikkat çekici farklılıklar sayılabilir. Bu nedenler, ABH'nin evrensel bir tanımının konulmasını engellediği gibi aynı zamanda korunma yollarının ve tedavilerinin ortaya konulabilmesini de engellemektedir.(31) Akut böbrek hasarı için tek tip bir tanım oluşturmak için, Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) tarafından ABH için RIFLE sınıflaması yapılmıştır. Risk, Yaralanma, Hasar, Kayıp ve Son Evre Böbrek (RIFLE) sınıflandırmasını formüle etti. RIFLE, akut böbrek hasarı şiddetinin üç derecesini tanımladı - risk (sınıf R), yaralanma (sınıf I) ve başarısızlık (sınıf F) - ve ayrıca, renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) ve böbrek hastalığının son dönemini (E: end-stage kidney disease) belirlemektedir.(32) RIFLE sınıflandırması serum kreatinin veya idrar çıkışındaki değişikliklere dayanarak akut böbrek hasarını sınıflandırmaktadır. RIFLE sınıflandırmasının kriterlerinden herhangi birini karşılayan hastalar akut böbrek hasarı olan hastalar olarak sınıflandırıldı.

RIFLE kriterlerine göre ABH riski (R.Risk) serum kreatinin seviyesinde meydana gelen % 50 artış ve buna bağlı olarak GFH'de meydana gelen % 25'lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun sürede saatte 0.5 mL kg-1 düzeyinin altına düşmesi ile tanımlanır. Böbrek hasarı (I: Injury) serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması ve idrar atılımının 12 saatten fazla süre boyunca, saatte 0.5 mL kg-1'dan daha düşük olmasıyla tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliği (F: Failure) ise serum kreatinin seviyesinde meydana gelen 3 kat yükselme, GFH'de meydana gelen %75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atılımının saatte 0,3 mL kg-1'dan az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri ile tanımlanmaktadır (5). RIFLE kriterlerine göre renal

fonksiyon kaybı (L:Loss of renal function) hastanın 4 haftadan uzun süre renal replasman tedavisi görmesi olarak tanımlanmıştır. RIFLE kriterlerine göre, renal fonksiyonların tümüyle kaybı ise (E:End-stage renal disease) olarak tanımlanmış ve bu sınıflandırmada tedavi ile iyileşemeyecek hastalar belirtilmiştir.(33,34) (Tablo 2)

Tablo 2. RIFLE kriterleri

	Kreatinin/GFR	İdrar miktarı
Risk (R)	Kreatinde 1.5 kat artış veya GFR'de %25'ten az düşüş	Altı saatten uzun süreyle saatte 0.5 mL/kg'dan az idrar
Injury (hasar) (I)	Kreatinde iki kat artış veya GFR'de %50'den az düşüş	12 saatten uzun süreyle saatte 0.5 mL/kg'dan az idrar
Failure (yetmezlik) (F)	Kreatinde üç kat artış veya GFR'de %75'ten az düşüş veya Kreatinin > 4 mg/dL iken, 0.5 mg/dL ani artış	24 saatten uzun süreyle 0.3 mL/kg'dan az idrar veya 12 saatlik anüri
Loss (kayıp) (L)	Dört haftadan uzun süren ABY	
End stage renal disease (Son dönem böbrek hastalığı) (E)	Üç aydan uzun süreli organ fonksiyon kaybı	

ABY: Akut böbrek yetmezliği, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı.

2.3.2. ABH Tanısında Kullanılan Böbrek Fonksiyon Testleri

ABH; 2012 Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) Akut Böbrek Hasarı için Klinik Uygulama Kılavuzları'nda üç kriterden biri veya daha fazlası olarak tanımlanmıştır. (35) Böbrek hasarını 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;

2.3.2.1. Kreatinin

Kreatin miyozitlerden artık bir madde olarak dolaşıma salınır ve karaciğerde kreatinine dönüşür. Göreceli olarak, kreatinin değeri normalde sabit sınırlardadır. Serum kreatinin konsantrasyonları genellikle glomerüler filtrasyon hızını (GFH) belirlemede kullanılırlar. Protein metabolizmasından ve renal tübüllerdeki sıvı akım hızından etkilenmez. Normal serum kreatinin değerleri 0.6-1.5 mg/dL'dir. Günlük kreatinin atılımının %10 kadarı tübüler sekresyon yoluyla olur. (36)

2.3.2.2. 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. Serum kreatinin değeriyle Cockcroft-Gault formülü kullanılarak kreatinin klirensi hesaplanabilir:

$$\text{CrCl(mL/dak)} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Yağsız vücutağırlığı[kg]}}{\text{Cr [mg / dL]} \times 72}$$

Kreatinin klirensi çoğunlukla 24 saatlik idrarda kreatinin konsantrasyonu ölçümüyle bulunur. Hasta sabah ilk idrarı dışarı atması ve ertesi gün ilk idrarda dahil 24 saat boyunca idrar toplaması gerekliliği hakkında bilgilendirilmelidir. Kreatinin klirensini hesaplamak için kullanılan formül şöyledir:

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{\text{idrar Kreatinin} \times V}{\text{plazma Kreatinin}}$$

Bu yolla hesaplanan GFH kreatininin tübüler sekresyonu olduğundan kreatinin klirensinin %10 fazla hesaplanmasına neden olur.(37)

2.3.2.3. Kan Üre Azotu (BUN)

Kan üre azotu (BUN) GFH ile ters değişse de genellikle BUN GFH'dan bağımsız olarak değişebileceğinden serum kreatinininden daha az yararlıdır.

Üre, diyetle alım, eşlik eden hastalıklar ve intravasküler sıvı volümü nedeniyle değişkenlik gösterebileceği için artan üre konsantrasyonu böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile eşanlı olarak kabul edildiğinde hatalar meydana gelebilir. (38)

2.3.2.4. Diğer Laboratuvar Testleri

Serum kalsiyum, fosfat ürik asit ve kreatinin kinaz düzeyleri tam idrar tetkiki idrar sedimenti idrar makroskopik görünümü ve serum osmolalitesidir.

Akut böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında günler içerisinde olan azalma ile karakterize bir sendromdur. Hastanede oluşan akut böbrek hasarı olgularının çoğunun nedeni, hemodinamik veya toksik nedenlerdir. Akut böbrek hasarı olan hastaya yaklaşımda en iyi yol fizyolojik kusurun anatomik yerleşimine göre böbrek öncesi, böbrek ile ilişkili ve böbrek sonrası üriner sistemdeki patolojileri tanımlamaktır. Hastadan dikkatli ve sistemik öykü alınması ve dikkatli fizik muayene yapılması ile başlanmalıdır. Bunu takiben amaca yönelik laboratuvar ve radyografik tetkikler yapılır. İdrar tetkiki nedeni belirlemede çoğunlukla anahtar rol oynar.

2.3.3. Prerenal ABH

Prerenal ABH, böbrek hasarının en sık nedenlerini oluşturur. Prerenal ABH böbrek perfüzyon bozukluğu sonucu oluşur. Prerenal ABH intravasküler hacim kaybı, azalmış renal perfüzyon nedeni ile meydana gelebilir. İntravasküler hacim kaybı; gastrointestinal sistemden kayıp, kanama, yanık gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Kalp yetmezliği, septik, hemorajik, anafilakik şok gibi nedenler azalmış renal perfüzyona sebep olabilirler.

Asetikolin esteraz inhibitörleri (ACE) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) NSAİİ'lar prerenal ABH'ı indükleyebilirler. Prerenal ABH'a yol açan afferent arteriollerde vazokonstriksiyon, hiperkalsemik durumların yanı sıra radyokontrast ajanlar, NSAİD'ler, amfoterisin, kalsinörin inhibitörleri, norepinefrin ve diğer baskılayıcı ajanların kullanımıyla da ortaya çıkabilir.(39)

2.3.4. Renal ABH

Böbrekteki yapısal hasarlanma, renal ABH'nın ayırt edici özelliğidir; en yaygın form, iskemik veya sitotoksik olan akut tubuler nekroz (ATN)dur. ATN'nin üç ana nedeni vardır: renal iskemik, sepsis ve nefrotoksinler.(40)

2.3.4.1. Renal İskemi

Özellikle hipotansiyon, cerrahi ve / veya sepsis eşlik ediyorsa şiddetli prerenal hastalığın tüm nedenleri ATN'ye neden olabilir.

2.3.4.2. Sepsis

Sepsise bağlı ATN sıklıkla böbrek perfüzyonunda azalma ve sistemik hipotansiyon gibi prerenal faktörlerle ilişkilidir.

2.3.4.3. Nefrotoksinler

Bir dizi ilaç ve eksojen ve endojen toksinler ATN'ye neden olabilir. Vankomisin , aminoglikozitler, hem pigmentleri, sisplatin , radyo kontrast maddeler, pentamidin , foscarnet , cidofovir, tenofovir, İntravenöz immünoglobulin, mannitol ATN neden olabilir.(40)

2.3.5. Postrenal ABH

Böbrek pelvisi, üreterler, mesane veya üretra dahil olmak üzere idrar toplama sisteminin mekanik tıkanması, obstrüktif üropati veya postrenal ABH ile sonuçlanır. Postrenal ABH; nefrolitiazis intralüminal, ekstralüminal veya intramural tümörler tromboz, fibrozise bağlı olarak gelişebilir.

Tıkanma bölgesi tek taraflı ise, kontralateral böbreğin korunmuş fonksiyonu nedeniyle serum kreatinin düzeyindeki bir artış belirgin olmayabilir. Bununla birlikte, tek taraflı tıkanma ile bile önemli bir GFH kaybı meydana gelir ve kısmi tıkanıklığı olan hastalarda, tıkanıklık giderilmezse ilerleyen GFH kaybı gelişebilir. Bilateral obstrüksiyon genellikle erkeklerde prostat büyümesinin veya tümörlerinin ve kadınlarda ürolojik veya jinekolojik tümörlerin bir sonucudur. Anüri gelişen hastalar tipik olarak mesane seviyesinde veya aşağı yönde tıkanıklığa sahiptir.

2.4. Üçüncü Basamak Yoğun Bakımlarda Kullanılan Tahmin

Puanlama Sistemleri

Yoğun bakım skorum sistemi; 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.(41)

Skorum sistemi; hastalık ciddiyetini değerlendirerek mortaliteyi tahmin eden "prognostik skorum sistemi" ve morbiditeyi değerlendiren "organ yetmezliği skorum sistemi" olmak üzere iki esas kısımdan oluşur. Prognostik ve organ yetmezliğini değerlendiren skorum sisteminin basit bir karşılaştırması 'da

verilmiştir. Skorlama sistemleriyle belirlenen organ yetmezliğinin derecesi ile mortalite arasında da iyi bir korelasyon vardır.(42)

2.4.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE)

APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) prognostik bir skorlama sistemidir.

APACHE puanlama sistemi Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılmaktadır ve dört sürümü vardır (APACHE I- IV). Gerekli değişkenler versiyonlar arasında farklılık gösterir, ancak genellikle yaş, tanı, tedavi öncesi yer ve çok sayıda akut fizyolojik ve kronik sağlık değişkeni gibi faktörleri içerir. (43)

APACHE II; akut fizyoloji skoru yaş ve kronik sağlık değerlendirme olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmeyeceğine göre hastane mortalitesi belirlenir. Bu sistem çok sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gereksinim göstermektedir. APACHE II'de yapılan fizyolojik ölçümlerin sayısı, sonucu etkilemeyecek şekilde 34'ten 12'ye azaltılmıştır. APACHE'de yer alan laktik asit düzeyi, anerji için cilt testi ve serum osmolaritesi gibi fizyolojik ölçümler çıkarılmış, kan üre nitrojeni (BUN) yerine serum kreatinin, serum bikarbonatı yerine ise arteriyel pH kullanılmıştır. Serum albumin ve glukoz düzeyi, santral venöz basınç, idrar debisi gibi değişkenlerin tedavideki değişikliklerden daha çok etkilendiklerinden, sonucu belirlemede daha az önemli oldukları kabul edilmiştir.(44) Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu, APACHE II, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir. APACHE II skorlama sisteminin yetersizlikleri de vardır: yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır.(42) (Tablo 3)

Tablo 3. APACHE II skorlama sistemi

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
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) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FI _O ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arteriel gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FI _O ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 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 ₃ (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			
Akut renal yetmezlik \Rightarrow x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Cerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yükandaki 12 puanlamamın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünoşüpresyon varsa*										
a) Opere edilmiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										
* Hepatik: Bilirubin yüksekliği, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma. Kardiyovasküler: Hirschsprung hastalığı ve kardiyak semptomlar. Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder politemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, immünoşüpresyon, immünoşüpresif kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (ödem), lenfoma AIDS gibi hastalıklarda.										

2.4.2. Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) ise organ yetmezliği skorlama sistemleri grubunda yer alır. Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden, "ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi" olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir. Skor önceki 24 saat içindeki en kötü değere göre verilir. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır. SOFA skoru ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır.(45) (Tablo 4.)

Tablo 4. SOFA skorum sistemi

Tablo 9. SOFA sistemi				
	1*	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FIO ₂ mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
Karaciğer				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek				
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
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

* Bu sınıfın ötesindeki değerler 0 puan alır.
** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

3-MATERYAL VE METOT

Çalışmamızda D.Ü.T.F.H Genel Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde 01.Ocak 2016-31 Aralık 2019 tarihleri arasında intravenöz kolistimetat sodyum kullanılan hastalar değerlendirildi. Hastalara klinik ve eczane veri tabanı taranarak ulaşıldı. Hastanemiz probel kayıtları ve arşiv biriminden alınan çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ve yoğun bakım ünitesi takip çizelgeleri retro spektif olarak incelendi. Hastaların bilgileri hazırlanan formlara kaydedildi. Hastaların demografik özelliklerden yaş ve

cinsiyet özellikleri değerlendirildi. Toplam yoğun bakım yatış süresi, yoğun bakıma yatış tanısı kaydedildi. Hastaların yatışında APACHE II skoru ve tahmini mortalite oranları hesaplanarak kaydedildi. Hesaplama yapılırken hasta dosyaları ve kayıtları incelenerek APACHE II sisteminde tariflendiği gibi hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerleri kullanıldı. Hastaların klinik yatışında SOFA skorları hesaplandı ve kaydedildi. SOFA skorları hesaplanırken de hasta dosyaları ve 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 (KOAH) 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, düzeyleri kaydedildi. Kayıtlı arteriyel kan gazı sonuçlarıyla PaO₂/FiO₂ değerleri hesaplandı. Nefrotoksisite değerlendirmesi R.I.F.L.E (risk, hasar, yetersizlik, kayıp, son dönem) ve KDİGO (Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların Geliştirilmesi) kriterleri ile yapıldı. Hastaların kolistin kullanımı başlandığı günden itibaren kreatinin düzeyleri incelendi. Kolistin kullanımının ilk gününden sonraki 48 saatlik süreçte kreatinin düzeyleri dikkate alındı. Hastada böbrek hasarı gelişmiş ise kolistin kullanımının kaçınıcı gününde R.I.F.L.E ve KDİGO skorlama sistemi ile gösterilmiş böbrek hasarı mevcut olduğu, maksimum kreatinin, hastanın renal replasman tedavisi alıp almadığı kaydedildi. Kolistinle ilgili olarak; kolistin kullanım süresi kaydedildi ve günlük ortalama doz hesaplandı. RIFLE ve KDİGO skorlama sistemi ile gösterilen nefrotoksisite gelişmiş ve gelişmemiş hastalar tüm bu özelliklerle karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri

Yoğun bakım yatışında ve kolistin kullanımının başlandığı gün kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalar ve ile 48 saatten daha kısa süre kolistin kullanılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle belirtilen 01.Ocak 2016-31 Aralık 2019 tarihleri arasında kolistin tedavisi almış olan 200 hastanın 145'i çalışmaya dahil edildi.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Tüm analizler SPSS 18.0 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 örnek 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

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dahiliye yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ve kolistin verilen 145 hastanın verileri analiz edildi.

Hastaların yaş ortalaması $64,8 \pm 16,7$ olarak hesaplandı. Ortanca yaş 66 en küçük hasta 23 en büyük hasta 93 yaşındaydı. Değerlendirilen hastaların $86(\%59,3)$ 'sı kadın ve $59(\%40,7)$ 'u erkekti. Erkek hastaların yaş ortalaması $64,1 \pm 16,2$ olarak hesaplandı. Kadın hastaların yaş ortalaması $65,3 \pm 17,2$ olarak hesaplandı. (Tablo 5)

Tablo 5: Başvuru anında hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Hastaların yaş ortalaması	$64,8 \pm 16,7$
Kadın hasta sayısı	$86(\%59,3)$
Erkek hasta sayısı	$59(\%40,7)$
Kadın erkek oranı	1,4/1
Kadın hastaların yaş ortalaması	$65,3 \pm 17,2$
Erkek hastaların yaş ortalaması	$64,1 \pm 16,2$
Ortanca görülme yaşı	66(23-93)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 65'i(%44,8) ölü 80'ı(%55,2) hayattaydı. Hayatını kaybedenlerin 27'si(%41,5) erkek 38'i(%58,5) kadındı. Ölenlerin 25'i(%38,4) renal hasar gelişmeyen hastalarken 40'ı(%61,6) renal hasar gelişen hastalar oluşturdu. Renal hasar gelişimi mortalite açısından istatistik i olarak anlamlı bulundu. (p:0,02) Kaplan meier analizi sonucu ortalama sağkalım süresi 161(standart sapma 39; CI:84,3-238,7) gün ve ortanca sağkalım süresi 44(standart sapma 6,8; CI:30,5-57,4) gün olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların kolistin tedavisi sonrası 67'sinde KDIGO ve RIFLE kriterlerine göre akut böbrek hasarı gelişmemiştir. Geriye kalan 78 hastada kolistin sonrası akut böbrek hasarı gelişmiştir. 67 hastanın kolistin öncesi kreatinin ortalaması $0,64\pm 0,21$ iken kolistin sonrası kreatinin ortalaması $1,24\pm 0,96$ olarak bulunmuştur. Renal hasar gelişen 78 hastanın kolistin tedavisi öncesi kreatinin ortalaması $3\pm 1,6$ iken tedavi sonrası kreatinin ortalaması $3,8\pm 1,3$ olarak bulundu. Renal hasar gelişen grupta ortalama sağkalım 150 (standart sapma 51; CI:50,4-251,4) gün, ortanca sağkalım 37 (standart sapma 5,7; CI:25,6-48,3) gün iken renal hasar gelişmeyen grupta ortalama sağkalım süresi 174 (standart sapma 36; CI:103,2-246,7) gün ve ortanca sağkalım süresi 68 (standart sapma 100; CI:0-264) gün olarak hesaplandı. Ortalama ve ortanca sağkalım sürelerine baktığımızda renal hasar gelişmeyen grupta daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,55) (Tablo 6)

Tablo 6: Renal hasar gelişen ve gelişmeyen hastalarda ortalama ve ortanca sağkalım süreleri

	Ortalama sağkalım	Ortanca sağkalım	P değeri
Tüm hastalar	161±39	44±6,8	
Renal hasar var	150±51	37±5,7	0,55
Renal hasar yok	174±36	68±100	

Renal hasar olan grupta yaş ortalaması $66,9\pm 15,5$ iken renal hasar olmayan grupta yaş ortalaması $62,4\pm 17,9$ olarak hesaplandı. Renal hasar gelişimi ileri yaş hastalarda

daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. (p=0,62)(tablo 7)

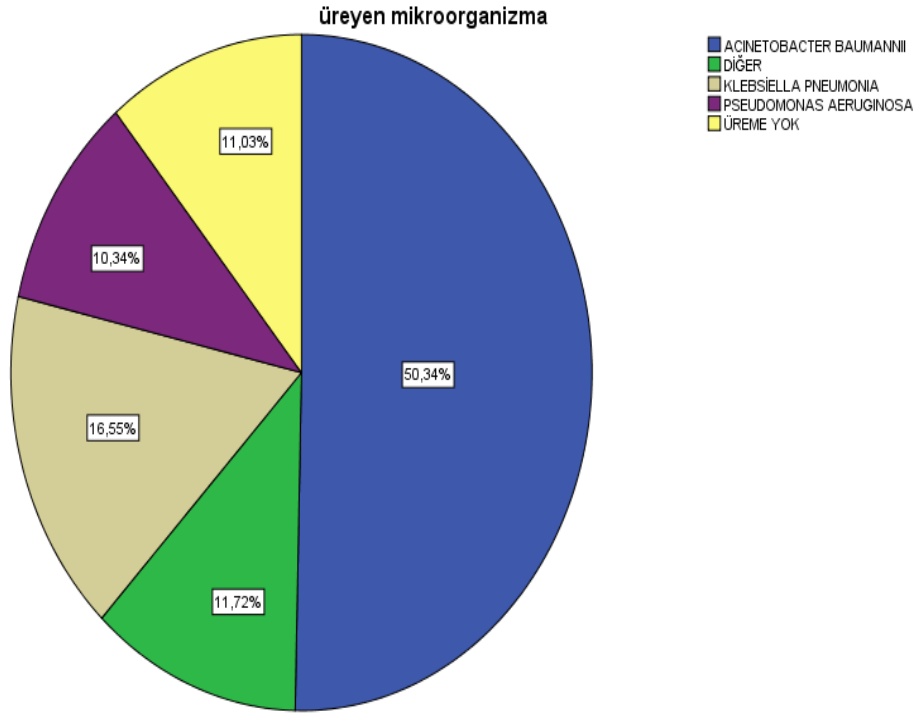
Tablo 7: Renal hasar gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ortalaması

	Ortalama yaş	P değeri
Renal hasar var	66,9±15,5	0,62
Renal hasar yok	62,4±17,9	

Akut renal hasar gelişen 78 hastanın 40'ı(%51,2) kadın 38'i(%48,8) erkek hastalardı. Kolistine bağlı renal hasar gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı. (p=0,55)

110(%79) hastanın takipleri sırasında mekanik ventilatör ihtiyacı olurken 35'inin(%21) mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda renal hasar gelişimi açısından bir risk bulunmadı. (p=0,1) Ancak mortalite ile mekanik ventilatör arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. (p=0,04)

Hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalara baktığımızda 73(%50,3) hasta ile en sık acinetobakter baumanii iken 24(%16,5) hasta ile klebsiella pnömonia ve 15(%10,3) hasta ile psödomanas aeruginosa oldu. 16(%11) hastada herhangi bir üreme saptanmazken 17(11,7) hastada e.coli, proteus gibi az sayıda kültür üremesi olan bakteriler oluşturdu.(grafik4.1) Renal hasar gelişen hastaların 45'i acinetobakter baumanii üremesi olan hastalardı. Acinetobakter üremesi olması renal hasar gelişim riskini anlamlı olarak arttırdığı görüldü. (p=0,03)



Şekil 3: Kan ve diğer vücut sıvılarında üreyen mikroorganizma

Hastaların komorbid durumlarına baktığımızda en sık alzheimer serebrovasküler olaylar dahil santral sinir sistem hastalıkları, hematolojik maligniteler, kalp yetmezliği, hipertnasyon ve diyabetes mellitus görüldü. Ancak komorbid hastalık renal hasar gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hastalarımızın büyük çoğunluğunda (74 hastada) enfeksiyon odağı olarak alt solunum sistem enfeksiyonları olarak görüldü. Diğer enfeksiyon bölgeleri pyelonefrit, diyabeti ayak, selülit, spontan bakteriyel peritonit gibi enfeksiyon tabloları oluşturdu. Renal hasar gelişen hastaların 45 tanesinde pnömoni saptandı. Yapılan istatistik analiz sonucu renal hasar gelişim riski açısından pnömoni varlığı anlamlı bulundu.(p=0,04)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların yatış anındaki laboratuvar değerleri

Lab değerleri	Renal hasar olan	Renal hasar olmayan	Tüm hastalar
	Ortalama	Ortalama	Ortalama
Hb(gr/dl)	8,6±1,1	9,3±1,6	8,9±1,4
Wbc(10 ³ /uL)	14,1±8,2	12±6,8	13,1±7,6
Plt (10 ³ /uL)	191±119	228±115	208±118
Üre(mg/dl)	135±57	48±32	95±64
Cre(mg/dl)	3±1,6	0,6±0,2	1,9±1,6
Na(mmol/L)	141±7	139±8	140±7,8
K(mmol/L)	4,2±0,8	3,7±0,5	4±0,7
Ca(mg/dl)	8,4±1	8,6±1,1	8,5±1
Mg(mg/dl)	1,9±0,5	1,6±0,3	1,8±0,4
Alb(gr/dl)	2,1±0,3	2,2±0,4	2,1±0,4
Ürikasit(mg/dl)	6,5±2,2	3,5±1,7	5,1±2,5
P(mg/dl)	4,4±2	3±1,1	3,8±1,8

Kolistin kullanımına bağlı renal hasar gelişimi için risk faktörlerine baktığımızda bazal hemoglobin düşüklüğü, bazal üre, kreatinin, potasyum, fosfor, magnezyum yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$) Beyaz küre sayısı, platelet sayısı, sodyum, kalsiyum, albümin, ürik asit düzeyleriyle ilişki saptanmamıştır. ($p>0,05$) (tablo 9)

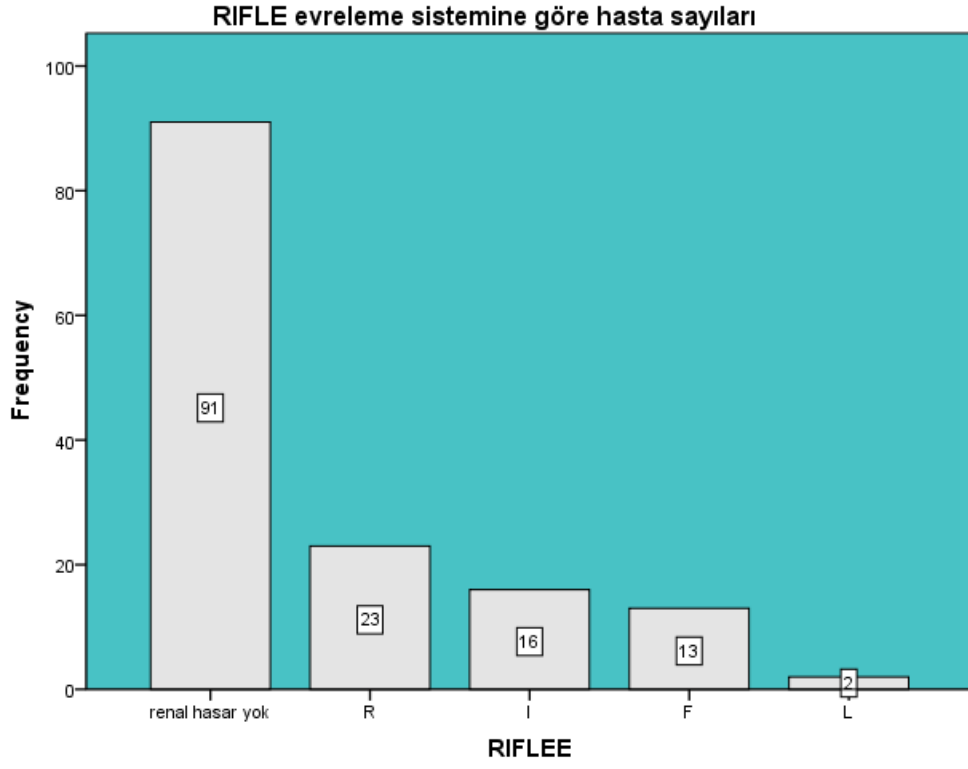
Tablo 9: Renal hasar gelişen ve gelişmeyen hastalarda bazal laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Lab değerleri	Renal hasar olan	Renal hasar olmayan	Karşılaştırma
	Ortalama	Ortalama	p değeri
Hb(gr/dl)	8,6±1,1	9,3±1,6	0,04
Wbc(10 ³ /uL)	14,1±8,2	12±6,8	0,11
Plt (10 ³ /uL)	191±119	228±115	0,9
Üre(mg/dl)	135±57	48±32	0,00
Cre(mg/dl)	3±1,6	0,6±0,2	0,00
Na(mmol/L)	141±7	139±8	0,24
K(mmol/L)	4,2±0,8	3,7±0,5	0,03
Ca(mg/dl)	8,4±1	8,6±1,1	0,314
Mg(mg/dl)	1,9±0,5	1,6±0,3	0,02
Alb(gr/dl)	2,1±0,3	2,2±0,4	0,412
Ürikasit(mg/dl)	6,5±2,2	3,5±1,7	0,14
P(mg/dl)	4,4±2	3±1,1	0,01

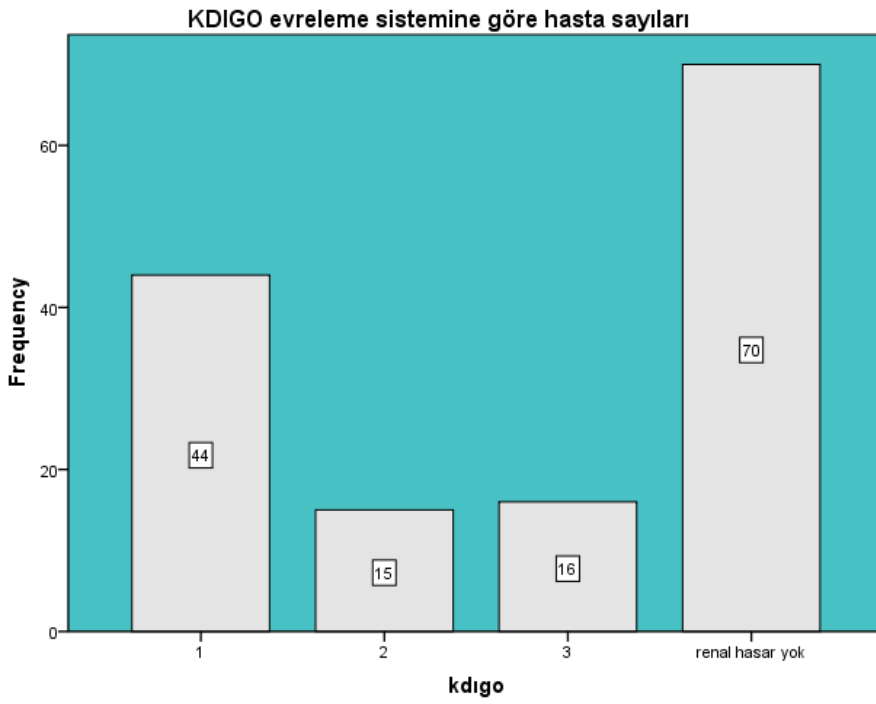
Hastaların tanı anında glaskow koma skalası, SOFA skoru ve APACHE II skorları hesaplandı. Glaskow koma skalasının ortalaması 7,22±3,2, SOFA skoru ortalaması 7,91±2,8 ve APACHE II skoru ortalaması 22,77±5,27 olarak hesaplandı. Renal hasar gelişen hastalarda SOFA skoru 8,8±2,9, APACHE II skoru 24±5,4 ve glaskow koma skalası skoru 8±3,1 olarak bulundu. Renal hasar gelişmeyen hastalarda SOFA skoru 6,8±2,2, APACHE II skoru 21,3±4,7 ve glaskow koma skalası skoru 6,2±3,2 olarak hesaplandı. Renal hasar gelişimiyle skorlama sistemleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Hastaların kolistin tedavisi sonrası KDIGO ve RIFLE kriterleri göz önünde bulundurularak hastalar evrelendirildi. Şekil 4 ve şekil 5'te hasta sayıları gösterilmiştir. Tablo 10'da KDIGO ve RIFLE kriterlerine göre yaşayan ve hayatını kaybeden hasta sayıları verilmiştir.

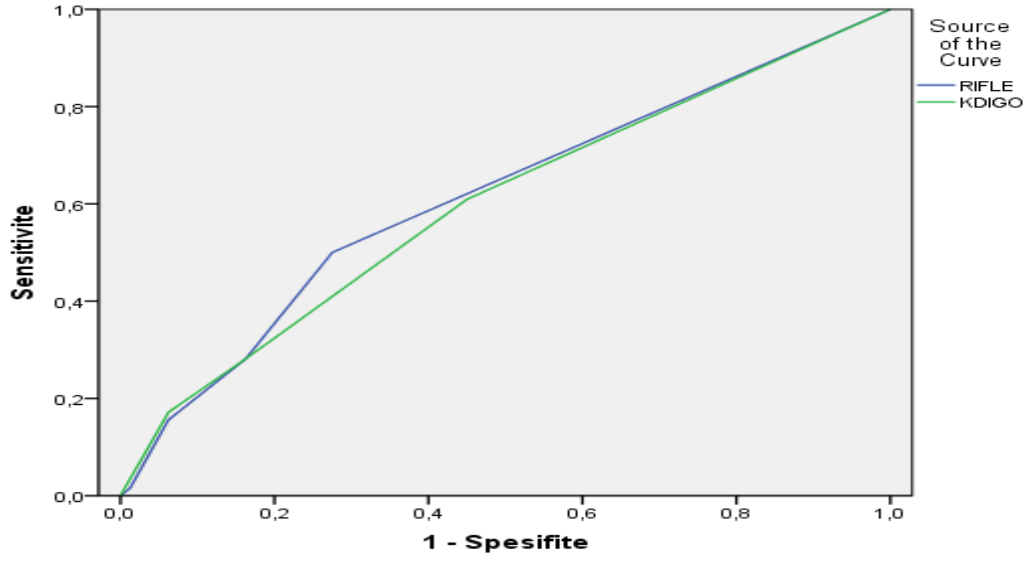
Mortalite oranları KDIGO ve RIFLE evreleme sistemlerine göre benzer şekilde bulundu. Mortalite açısından her iki sınıflandırma da kullanılabilir.



Şekil 4: RIFLE kriterlerine göre hasta sayıları



Şekil 5: KDİGO evreleme sistemine göre hasta sayıları



Şekil 6: Mortalite tahmininde KDIGO ve RIFLE sensitivite ve spesifitesi(ROC analizi)

Şekilde görüldüğü gibi eğri altında kalan alan KDIGO için 0,62 RIFLE için 0,60 olarak hesaplandı.

Tablo 10: KDIGO ve RIFLE kriterlerine göre hasta ölen ve yaşayan hasta sayıları

Sınıflandırma	Toplam Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağ hasta sayısı	P değeri
RIFLE				
ABH yok	91	33	58	0,077
R	23	14	9	
I	16	8	8	
F	13	9	4	
L	2	1	1	
KDIGO				
Evre 0	70	26	44	0,136
Evre 1	44	21	23	
Evre 2	15	7	8	
Evre 3	16	11	7	
Toplam	145	65	80	

Renal hasar gelişen hastalar hem RIFLE hem de KDIGO evreleme sistemine göre renal hasar gelişmeyen hastalar elenerek bulundu.

145 hastanın 125(%86,2)'ine intravenöz 13(%8,9)'üne intravenöz ve inhaler birlikte, 7(%4,9)'sine sadece inhaler kolistin tedavisi verilmiş. Uygulanan kolistin doz ortalaması 230 mg/gün olarak saptandı. İntravenöz ve intravenöz+inhaler kullanımda hastaların renal hasar riski istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken (p:0,0) sadece inhaler kullanımda anlamlı kreatinin artışı yok. (P:0,2). Bu durum sadece inhaler kullanım uygulaması hem az sayıda hastaya verilmiş olması hem de hali hazırda renal hasar olan veya gelişme riski yüksek olan hastalara verilmiş olmasıdır. Renal hasar gelişen 78 hastanın 2'si son dönem böbrek yetmezliği gelişirken (sdby) 29 hastaya renal replasman tedavisi verildi.

Kolistin tedavisi verilen hastaların yoğun bakım yatışı boyunca 1 aylık sağkalım %38 olarak hesaplanmıştır.

5-TARTIŞMA

Kolistin; 60 yılı aşkın süredir bulunan fakat nefrotoksik yan etkilerinden ve daha az nefrotoksik yeni antibiyotiklerin kullanılmasından dolayı çok sık kullanılmayan bir antibiyotiktir. Ancak günümüzde sıklığı artan çoklu ilaca dirençli gram negatif bakterilerin tedavisinde son seçeneklerden biridir.(46) Özellikle pseudomonas aureginosa, klebsiella pneumonia ve acinetobacter baumannii gibi gram negatif bakterilerin tedavisinde çoklu ilaca direnç söz konusuysa sıklıkla kullanılan bir ajandır.(47) Etki mekanizması bakterilerin hücre membranında bulunan lipopolisakkarid tabakasını hedef alarak hücre geçirgenliğini arttırarak antibakteriyel etkinlik gösterir.(48) Renal yolla atılır ve en önemli yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksik yan etkisi tübüler reabsorbsiyona uğrayarak konsantrasyonunun artması ve proksimal tübül hücre hasarı yapması olarak düşünülmektedir.(49) Nefrotoksisite insidansı %0-%60 arasında değişkenlik gösterebilir. (50)

Yaptığımız çalışmaya kolistin tedavisi alan 145 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 65 ortanca yaş 66 en küçük hasta 23 en büyük hasta 93 yaş olarak bulundu. Hastalarımızın kadın erkek oranı 1,4/1 olarak hesaplandı. Hastalara kolistin

en sık alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle verilirdi Çalışmamıza dahil edilen hastaların 78'inde(%58) kolistin kullanımını sonrası renal hasar geliştiği saptandı. Literatür verilerine baktığımızda birçok çalışmada farklı insidanslar saptanmış olup genel olarak 0-%60 oranında kolistin sonrası renal hasar geliştiği rapor edilmiş.(51,52) Yapılan çalışmalarda önceden var olan kreatinin yüksekliği veya bazal kreatinin seviyesinden %50'den az artış olan hastaları renal hasar gelişen gruba dahil edilmediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu hastalar hariç bırakıldığında nefrotoksisite insidansı %30-40 bandına kadar gerilemektedir. Demirelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nefrotoksisite oranı %48,1 olarak bulunmuş. (53)

Hartzell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal hasar gelişme insidansı %45 olarak bulunmuş. (54)

Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nefrotoksisite oranı %54 olarak bulunmuş.(55) Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %69 olarak bulunmuş. (56)

Farklı çalışmalarda farklı oranların elde edilmesi renal hasar kriterlerinin seçiminde belli bir standardizasyonun olmaması ve hastalık ilişkili faktörler olabileceği düşünüldü.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların renal hasar geliştirme riski intravenöz ve inhaler+ intravenöz kolitsin alan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Inhaler+intravenöz uygulama ile intravenöz uygulama arasında nefrotoksisite açısından herhangi bir anlamlılık saptanmadı. Tumbarello ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nefrotoksisite için risk inhaler+intravenöz ile sadece intravenöz kullanımda anlamlı farklılık yok.(57) Yine Kalın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da aynı durum saptanmış.(58)

Pnömoni nedeniyle kolitsin verdiğimiz hastalarda nefrotoksisite riski daha yüksek bulundu. Yoo ve arkadaşları kolistin alan hastalarda nefrotoksisite için risk faktörlerine baktıkları bir çalışmada sadece akciğer ve üriner sistem enfeksiyonlarıyla anlamlı ilişki saptamışlar. (59)

Ayrıca inhaler tedaviyle nefrotoksisite riski nispeten daha düşük saptandı. Ancak inhaler tedavinin enfeksiyon kontrolündeki yeri hala tartışmalıdır. İnhaler tedaviyle enfeksiyon kontrolü ilişkisini saptayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalık boyunca renal hasar gelişen hastaların 2'si son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanırken 27(%18) hastaya geçici renal replasman tedavisi verilmiştir. Lee ve arkadaşlarının Güney Kore'de yaptıkları bir çalışmada 42 hastaya kolistin tedavisi verilmiş bu hastaların 15'inde(%35) renal hasar gözlenmiş. Renal hasar gelişen hastaların hepsine renal replasman ihtiyacı duyulmuş sadece 1(%3) hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir.(55)

Yoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 62 olarak bulunmuş. Renal hasar gelişimi için risk faktörlerine bakıldığında altta yata enfeksiyon türünün anlamlı olduğu saptanmış. (59)

Bizim yaptığımız çalışmada renal toksisite gelişimi için risk faktörlerine baktığımızda yaş, cinsiyet eşlik eden hastalık anlamlı bulunmadı. Renal hasar gelişim için risk faktörleri enfeksiyon bölgesi, bazal üre, kreatinin, fosfor ve magnezyum yüksekliği, üreyen mikroorganizma türü ve kolistin kullanım şekli olarak bulundu. Demirelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bazal üre kreatinin ve magnezyum değerlerinin yüksek olması renal hasar gelişimi açısından anlamlı bulunmuş. Aynı çalışmada ileri yaşta olmak da risk faktörü olarak bulunmuş.(53)

Autılina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bazal crp yüksekliğinin varlığı kolistine bağlı akut böbrek hasar riskini arttırdığı yaş, cinsiyet, komorbid hastalık varlığı ve bazal laboratuvar değerlerinin riski arttırmadığı yönünde bulgular bulunmuş. Yine aynı çalışmada en çok izole edilen bakteri asinetobakter baumanı olarak saptanmış. (60)

Bizim yaptığımız çalışmada da en sık izole edilen bakteri asinetobakter baumanı olmuştur. Acinetobakter üremesi olan hastaların renal hasar için risk faktörü olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda en sık pnömoni olup kolistin alan hastalarda renal hasar geliştiği saptandı.

Garcia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en sık enfeksiyon bölgesi alt solunum yolu enfeksiyonu takiben bakteriyemi olarak bulunmuş.(61)

Giacobbe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipoalbuminemi varlığı renal hasar gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuş.(62)

Bizim çalışmamızda mortalite tahmini için KDIGO veya RIFLE kriterlerinin kullanımı açısından herhangi bir ilişki saptanmadı. Levi ve arkadaşlarının yaptığı ve AKIN kriterlerinin de dahil edildiği bir çalışmada her üç sınıflandırmanın da mortaliteyi tahmin etmede eşit etkinlikte olduğu saptanmış.(63)

Görüldüğü üzere çalışmamızdan elde edilen sonuçlar literatür verileriyle uyumlu bulundu. Farklı çalışmalar renal hasar gelişimi için farklı risk faktörleri tanımlamışlar. Biz de her merkezin kendi risk faktörlerini tanımlayıp bu yönde önlem almalarını tavsiye ediyoruz.

Sonuç olarak kolistin tedavisi çoklu ilaç direnci olan gram negatif bakterilerin tedavisinde son seçeneklerden bir tanesidir. En çok korkulan yan etkisi nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite hem mortalite açısından hem de hastane yatış süresi açısından önemli bir risk faktörüdür.

Renal hasar riski daha düşük olan inhaler kullanımını öneriyoruz; ancak bakteriyel enfeksiyonun kontrolünde etkinliğiyle ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili veriler saptanmış. Standart inhaler kolistin tedavisinin yerleşmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Mortalite tahmini için KDIGO ve RIFLE kriterlerinin ikisinin de kullanılabileceğini ancak KDIGO'nun daha kolay kullanımı ve spesifite-sensitivitesinin daha yüksek olması sebebiyle öncelikli kullanımını öneriyoruz.

6-KAYNAKLAR

- 1-The history of antibiotics: the Japanese story Kumazawa J, Yagisawa M Journal of Infection and Chemotherapy Volume 8, Issue 2, 2002, Pages 125-133 doi.org/10.1007/s101560200022
- 2- Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections Matthew E. Falagas, Sofia K. Kasiakou, Louis D. Saravolatz Clinical Infectious Diseases, Volume 40, Issue 9, 1 May 2005, Pages 1333–1341, <https://doi.org/10.1086/429323>
- 3-Kolistin Toksisitesi Ali Mert Ankem Derg 2012;26(Ek 2):22-26
- 4-Kolistimetat Sodyum Ve Kolistin Farmakokinetiği-Farmakodinamisi Lütfiye Mülazımoğlu Ankem Dergi 2012;26(Ek 2):19-21
- 5- Infectious Diseases, 2-Volume Set - 4th Edition – Elsevier Fourth Edition), polymyxins S- 1178
- 6-Polymyxin B Sulfate and Colistin: Old Antibiotics for Emerging Multiresistant Gram-Negative Bacteria Martin E Evans David J Feola Robert P Rapp SAGE Journalis Vol 33, Issue 9, 1999 doi.org/10.1345/aph.18426
- 7- SODIUM SULPHOMETHYL DERIVATIVES OF POLYMYXINS MARGARET BARNETT, S. R. M. BUSHBY, S. WILKINSON British Journal of Pharmacology and Chemotherapy Volume23, Issue3 December 1964 Pages 552-574 <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1964.tb01610.x>
- 8- Colistin, Şua SÜMER, Nebahat DİKİCİ Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(4):182-187
- 9- Polymyxin and Related Peptide Antibiotics (Storm, D. R., Rosenthal, K. & Swanson Annual Review of Biochemistry, 46(1), 723 763. doi:10.1146/annurev.bi.46.070177.003451)
- 10-Binding and neutralization of bacterial lipopolysaccharide by colistin nonapeptide H S Warren, S A Kania, and G R Siber Antimicrob Agents Chemother. 1985 Jul;
- 11-Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients Nikolaos Markou, Haralampos Apostolakos et all. Critical Care volume 7, Article number: R78 (2003) <https://doi.org/10.1186/cc2358>
- 12-Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria
Jian Li Roger L.Nation Robert W.Milne et all. International Journal of Antimicrobial Agents Volume 25, Issue 1, January 2005, Pages 11-25 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.001>

13-Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? Thien B. Tran,^{a,b} Tony Velkov,^b Roger L. Nation, et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Dec; 48(6): 592–597. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010

14- Binding of polymyxin antibiotics to tissues: the major determinant of distribution and persistence in the body. Kunin CM, Bugg A. *J Infect Dis*. 1971 Oct;124(4):394-400. DOI:10.1093/infdis/124.4.394

15-. Colistin: An Antimicrobial for the 21st Century? Andreas Stein, Didier Raoult *Clinical Infectious Diseases*, Volume 35, Issue 7, 1 October 2002, Pages 901–902, <https://doi.org/10.1086/342570>

16- Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid S. L. Markantonis,^{1,*} N. Markou et al *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Nov; 53(11): 4907–4910.

Published online 2009 Aug 24 doi: 10.1128/AAC.00345-09

17- Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis Jian Li, Kingsley Coulthard, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 52, Issue 6, December 2003, Pages 987–992, <https://doi.org/10.1093/jac/dkg468>

18- Nation RL, Li J. Polymyxins. In: *The Use of Antibiotics*, 6th Ed, Kucers A (Ed), Heinemann, London 2010. p.955.

19- <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1590> (Erişim tarihi: 23 Ekim 2017).

20- European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines. December 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500176334.pdf (Accessed on May 08, 2016).

21- Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. Pogue JM¹, Lee J, et al *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(9):879-84. doi: 10.1093/cid/cir611. Epub 2011 Sep 7.

22- FDA Drug Safety Podcasts — Colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm077907.htm> (Accessed on December 06, 2011).

23-2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A et al. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861

- 24- Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Levin AS, Barone AA, Penço et al *J Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1008. DOI: 10.1086 / 514732
- 25-Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. Koch-Weser J, Sidel VW, et al *Ann Intern Med*. 1970 Jun;72(6):857-68. DOI:10.7326/0003-4819-72-6-857
- 26- Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 2001;84:432-433. Cunningham S1, Prasad A, Collyer L, Carr S, Lynn IB, Wallis C. *Arch Dis Child*. 2001 May;84(5):432-3. doi: 10.1136/adc.84.5.432
- 27- Definition and staging criteria of acute kidney injury in adults Author: Paul M Palevsky, MD
- 28- Evaluation of acute kidney injury among hospitalized adult patients Authors: Pedram Fatehi, MD, MPH Chi-yuan Hsu, MD, MSc
- 29- World Incidence of AKI: A Meta-Analysis *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep 6; 8(9): 1482–1493. Published online 2013 Jun 6. doi: 10.2215/CJN.00710113)
- 30-Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
- 31- Akut Böbrek Yetmezliği Melike Betül ÖĞÜTMEN * *GKDA Derg* 17(2):25-33, 2011 doi:10.5222/GKDAD.2011.025)
- 32- RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis Eric AJ Hoste Gilles Clermont et al *Crit Care*. 2006; 10(3): R73. doi: 10.1186/cc4915
- 33-Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria Max Bell, Eva Liljestam, Fredrik Granath *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 20, Issue 2, February 2005, Pages 354–360 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh581>
- 34- Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Akut Böbrek Hasarı Mahmut Çivilibal, Bağdagül Yavaş Aksu DOI: 10.4274/haseki.2579
- 35-KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7.)
- 36- Assessing Kidney Function , Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate Lesley A. Stevens, MD et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483 DOI: 10.1056 / NEJMra054415

- 37-Assessment of kidney function Authors:Lesley A Inker, MD, MS Ronald D Perrone, MD
- 38- Creatininemia Versus Uremia: The Relative Significance of Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine Concentrations in Azotemia JOHN B.DOSSETOR, M.D., PH.D., F.A.C.P., F.R.C.P. Ann Intern Med. 1966;65(6):1287-1299.DOI: 10.7326/0003-4819-65-6-1287
- 39- Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy François Durand Isabel Graupera et al Volume 67, Issue 2, February 2016, Pages 318-328 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.013>
- 40- Etiology and diagnosis of prerenal disease and acute tubular necrosis in acute kidney injury in adults Authors:Uta Erdbruegger, MD Mark D Okusa, MD
- 41- Severity scoring systems in the critically ill D. Christopher Bouch, MB ChB FRCA EDIC, et al Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 8, Issue 5, October 2008, Pages 181–185, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkn033>
- 42-Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri Lale KARABIYIK Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(3):129-143
- 43- Predictive scoring systems in the intensive care unit Author:Mark A Kelley, MD, MACP
- 44- APACHE II: a severity of disease classification system. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. Crit Care Med 1985;13:818-29.
- 45- Vincent JL, Moreno R, Takala J. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996;22:707-101
- 46- Li, J.; Nation, R.L.; Turnidge, J.D.; Milne, R.W.; Coulthard, K.; Rayner, C.R.; Paterson, D.L. Colistin: The Re-Emerging Antibiotic for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Lancet Infect. Dis.* **2006**, *6*, 589–601
- 47- Lim LM, Ly N, Anderson D et al (2010) Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* 30:1279–1291
- 48- Li J, Turnidge J, Milne R et al. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:781-785
- 49- vaara M. Polymyxins and their novel derivatives. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:574-581.

- 50- Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP et al (2006) Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:596–599
- 51-(Cheng CY, Sheng WH, Wang JT et al (2010) Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 35:297–300
- 52- Aydoğan BB, Yıldırım F, Zerman A et al. Colistin nephrotoxicity in the ICU: Is it different in the geriatric patients? *Aging Clin Exp Res* (2018) 30:573–580
- 53- Temoçin F, Demirelli M, Bulut C, Tülek NE, Ertem G, Erdinç FŞ. Kolistin ilişkili nefrotoksisite oranları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği*.
- 54- 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; 48:1724-1728.
- 55- 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
- 56- 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: 51-56.
- 57-M. Tumbarello, G. DePascale, E.M. Trecarichi, S. De Martino, G. Bello, R. Maviglia, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible Gram-negative bacteria *Chest*, 144 (2013), pp. 1768-1775
- 58-G. Kalin, E. Alp, R. Coskun, H. Demiraslan, K. Gundogan, M. Doganay Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother*, 18 (2012), pp. 872-877
- 59- Yoo S, Pai H et al. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *International Journal of Antimicrobial Agents* 34 (2009) 434–438
- 60- Autilina A, Krumin A et al. Colistin Use in Patients with Extreme Renal Function: From Dialysis to Augmented Clearance. *Medicina* 2019, 55, 33 2 jan.2019 1-9

61- Garcia E Tanita MT, Dantas CM et al. Parenteral colistin for the treatment of severe infections: a single center experience. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(4):297-305

62- Giacobbe DR, Masi A et al. Hypoalbuminemia as a predictor of acute kidney injury during colistin treatment . scientific reports.(2018) 8:11968

63-Levi TM, Cruz GM et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(4):290-296



7-ÖZGEÇMİŞ

Proje araştırıcısı: Arş.Gör.Dr.Önder KESERCİ

10.08.1988 tarihinde Bingöl'ün Genç ilçesinde doğdum.İlkokul ve ortaokul eğitimimi Bingöl Merkez ilçesinde aldım.Elazığ Kaya Karakaya Fen Lisesinden 2006 yılında mezun oldum.2006 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'ne başladım. 2013 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nden mezun oldum.2014-2015 yılları arasında 15 ay süreyle Tunceli 112 A.K.K.M. pratisyen hekim olarak çalıştım. Şubat 2015 tarihinden itibaren Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimimi almaktayım.

