



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ**

Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Mustafa Taner Yıldırım

**KOLİSTİN KULLANIMINA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE
ORANLARI VE NEFROTOKSİSİTE GELİŞİMİNİ
ÖNLEMEDE C VİTAMİNİ ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çiğdem Moroğlu

Tez Danışmanı: Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Elvin Dinç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Mustafa Taner Yıldırım

KOLİSTİN KULLANIMINA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE
ORANLARI VE NEFROTOKSİSİTE GELİŞİMİNİ
ÖNLEMEDE C VİTAMİNİ ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Çiğdem Moroğlu

Tez Danışmanı: Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Elvin Dinç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim sürecinde, bilimsel anlamda vermiş olduğu destekle birlikte bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Eğitim sorumlumuz değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa Taner Yıldırım'a,

Eğitimime verdiği emeği ve katkılarıyla birlikte her konuda beni gönülden destekleyen, bana ablalık yapan, yol gösteren tez danışmanım ve Eğitim görevlimiz sayın Uzm. Dr. Elvin Dinç'e,

Asistanlık hayatım boyunca desteğini ve güvenini her zaman yanımda hissettiğim kliniğimiz baş asistanı sayın Doç. Dr. Funda Şimşek'e, değerli uzmanlarım Dr. Arzu Kantürk, Dr. Mehtap Oktar ve Dr. Songül Borahan'a,

Laboratuvar eğitimimde büyük katkıları olan ve deneyimlerinden faydalandığım sayın Uzm. Dr. Çiğdem Arabacı, Uzm. Dr. Kenan Ak ile birlikte idari sorumlumuz sayın Uzm. Dr. Erdoğan Ağaç'a ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım; Dr. Pınar Çakmak, Dr. İsmail Türköz, Dr. Serkan Aydemir, Dr. Salih Emre, Dr. Meryem Balcı, Dr. Nurdan Özbulut ve yeni uzman olan arkadaşım Dr. Ceyhun Varlı'ya,

Beraber çalıştığım kliniğimiz tüm hemşire, sekreter ve personellerine,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ndeki asistanlık dönemimde ve sonrasında katkılarını ve desteğini esirgemeyen, özverisiyle bana her konuda yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Necla Eren Tülek'e, diğer doçent ve uzmanlarım ile asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, dualarını eksik etmeyen aileme,

Desteğini ve sevgisini daima bana hissettiren kıymetli eşim, hayat arkadaşım ve çok sevdiğim, evimizin neşe kaynağı biricik kızım sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. POLİMİKSİNLER	3
1. Kimyasal Yapısı.....	3
2. Etki Mekanizması.....	5
3. Antimikrobiyal Aktivite.....	5
4. Farmakokinetik/ farmakodinamik.....	7
5. Dozu.....	9
6. Klinik Kullanımı.....	10
7. Yan Etki.....	12
8. Direnç.....	13
B. AKUT BÖBREK HASARI.....	14
1. Tanım	14
1.1 RİFLE kriterleri.....	15
1.2 AKIN kriterleri.....	16
1.3 RİFLE ve AKIN için KDIGO modifikasyonu.....	17
2. Akut Tübüler Nekroz.....	17
3. Morbidite ve Mortalite.....	18
C. C VİTAMİNİ.....	18

III. GEREÇ VE YÖNTEM	21
1. Değerlendirmeye Alınan Parametreler.....	21
2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	22
IV. BULGULAR	24
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	49



SİMGELER VE KISALTMALAR

AKIN	: Acute Kidney Injury Network
ATN	: Akut tübüler nekroz
BUN	: Blood urea nitrogen
Ca²⁺	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CBA	: Kolistin baz aktivitesi
CFU	: Colony forming unit
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}	: Maksimum ilaç konsantrasyonu
CMS	: Kolistimetat sodyum
CrCl	: Kreatinin klirensi
CRRT	: Continuous renal replacement therapy
DHA	: Dehidroaskorbik asit
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
RIFLE	: Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease
GFR	: Glomerular filtration rate
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon- S-transferaz
IM	: İntramusküler
IU	: International unit
IV	: İntravenöz

KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LPS	: Lipopolisakkarit
Mg⁺²	: Magnezyum
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyon
NSAI	: Non steroid anti inflamatuvar
SOD	: Süperoksit dismutaz
UHESA	: Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kolistinin etki spektrumu.....	6
Tablo 2. Kolistin ve Polimiksin B'nin duyarlılık sınır değerleri.....	6
Tablo 3. Gönüllülerde farmakokinetik parametre değerleri: CMS iv uygulama sonrası.....	7
Tablo 4. GFR'ye göre günlük kolistin dozları.....	10
Tablo 5. KDIGO'ya göre ABH evrelemesi.....	22
Tablo 6. Olguların yaş, cinsiyet ve yattıkları kliniklerin dağılımları.....	24
Tablo 7. Ek hastalıkların dağılımları.....	25
Tablo 8. Etken mikroorganizmaların Kolistin direnç oranları.....	26
Tablo 9. Etenlerin diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları.....	26
Tablo 10. Hastaların toplam kolistin kullanım süresi ve dozu ile nefrotoksisite gelişen hastalarda hangi gün ve dozda ABH geliştiği.....	27
Tablo 11. Nefrotoksisite gelişim oranları ve KDIGO evrelerine göre dağılımları.....	27
Tablo 12. Nefrotoksisite gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 13. C vitamini kullanımının nefrotoksisite gelişimine etkisi.....	31
Tablo 14. C vitamini alan ve almayan hastalarda gelişen nefrotoksisitenin KDIGO evrelerine göre dağılımları.....	31
Tablo 15. C vitamini alan ve almayan hastaların çalışma parametreleri açısından değerlendirilmesi.....	32
Tablo 16. Tedavi sonu klinik ve mikrobiyolojik yanıt ile mortalite oranları.....	33
Tablo 17. Mortaliteye etki eden faktörler.....	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Polimiksinlerin kimyasal yapısı.....	4
Şekil 2. CMS ve polimiksin B'nin vücuttan atılımı.....	8
Şekil 3. Hastalarda belirlenen infeksiyon odakları.....	25
Şekil 4. Nefrotoksisite gelişen hastaların bazal, pik ve son BUN, kreatinin, GFR değerleri.....	28
Şekil 5. Kolistinle birlikte kullanılan ek nefrotoksik ilaçlar.....	29



ÖZET

Amaç

Kolistin, dirençli bakterilerin etken olduğu hastane infeksiyonlarında kullanılan yaşamsal önemi olan bir antibiyotiktir. Kolistinin en önemlive doz kısıtlayıcı yan etkisi ise ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan nefrotoksisitedir. Yapılan çalışmalarda, askorbik asidin antioksidan özelliği sayesinde, pek çok ilaca bağlı nefrotoksik yan etkiyi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, kolistin kullanan hastalarda gelişen nefrotoksisite sıklığı ile birlikte C vitamini kullanımının nefrotoksisiteyi önlemedeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2017-30.11.2017 tarihleri arasında 18 yaşından büyük olup, ampirik veya etkene yönelik olarak kolistin kullanan toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait bilgiler retrospektif taranarak; yaş, cinsiyet, yattığı klinik, ek hastalıkları, enfeksiyon odağı, varsa kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık verileri, kolistin kullanım dozu ve süresi, beraberinde kullanılan antibiyotikler, nefrotoksik ajanlar ve C vitamini, hastaların renal fonksiyon testleri, tedavi sonu klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar kayıt altına alındı. Akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi ve evrelemesi, KDIGO kriterlerine göre belirlendi.

Bulgular

Kolistin tedavisi esnasında olguların %52'sinde nefrotoksisite gelişmiş olup; bunların %51.9'u evre 3, %32.7'si evre 2 ve %15.4'ü evre 1 düzeyinde idi. Nefrotoksisitenin, tedavinin ortalama beşinci gününde ve 1600 mg kolistin dozunda geliştiği görüldü. İleri yaş ve başlangıç GFR düşüklüğü ise nefrotoksisite gelişimde anlamlı risk faktörleri olarak bulundu.

50 hasta kolistin, 50 hasta ise kolistin+ C vitamini kullanmıştı. Kolistinle birlikte C vitamini kullanımının nefrotoksisite gelişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, C vitamini alan hastaların %48'inde, almayanların %56'sında nefrotoksisite geliştiği görüldü. İki grup arasında nefrotoksisite gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ancak ABH evreleri karşılaştırıldığında; C vitamini kullanmayan hastalarda kullanan gruba göre daha sık evre 3 düzeyinde ABH geliştiği (%64,3- %37,5), C vitamini kullanan hastalarda ise kullanmayanlara göre evre 1 ABH'nın daha sık geliştiği tespit edilmiştir (%29,2-%3,6). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.025$; $p<0.05$).

Sonuç

Çalışmamızda nefrotoksisite gelişiminin mortaliteyi artıran bir faktör olduğu tespit edilmiştir. C vitamininin kolistin ilişkili ABH derecesini azaltarak, nefroprotektif etki sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak bu konuda daha çok sayıda, özellikle prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kolistin, nefrotoksisite, C vitamini

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE COLISTIN-RELATED NEPHROTOXICITY RATES AND EFFECTIVENESS OF C VITAMIN USE TO PREVENT NEPHROTOXICITY

ABSTRACT

Objective

Colistin is an antibiotic with vital importance for hospital infections caused by resistant bacteria. The most important and dose-limiting side effect of colistin is nephrotoxicity which causes severe morbidity and mortality. In studies conducted, it has been shown that the antioxidant properties of ascorbic acid reduce many drug-related nephrotoxic side effects. In this study, it was aimed to evaluate the frequency of nephrotoxicity and vitamin C activity in preventing nephrotoxicity in patients using colistin.

Materials and Methods

At the Okmeydanı Training and Research Hospital, a total of 100 patients who were older than 18 years and who received colistin therapy were included in the study between 01.01.2017 and 30.11.2017. Patient's information including; age, gender, infection site, culture results and antibiotic susceptibility results, additional antibiotics, nephrotoxic agents and vitamin C used, renal function tests, clinical and microbiological results at the end of the treatment were retrospectively analyzed. The development and staging of acute renal failure (ARF) was determined according to the criteria of KDIGO.

Results

During colistin treatment, nephrotoxicity developed in 52% of cases; 51.9% of them were in stage 3, 32.7% in stage 2 and 15.4% in stage 1. Nephrotoxicity developed average on the fifth day of treatment and at a dose of 1600 mg CMS. Advanced age and low baseline GFR were found to be significant risk factors.

50 patients used colistin and 50 patients used colistin + C vitamins. When the effect of vitamin C supplementation with colistin on the development of nephrotoxicity was assessed, nephrotoxicity was observed in 48% of patients receiving vitamin C and 56% of others. There was no statistically significant difference in the rates of nephrotoxicity between the two groups ($p > 0.05$). However, when comparing ARF stages, it has been found that ARF develops more frequently in the stage 3 (64.3% -37.5%) in patients who do not use vitamin C, in the stage 1 (29.2% -3,6%) in patients using vitamin C. This difference was statistically significant ($p: 0.025$, $p < 0.05$).

Conclusion

In our study, it was determined that the development of nephrotoxicity was a factor increasing mortality. It has been achieved that vitamin C reduces the degree of colistin-related ABH and provides a nephroprotective effect. However, we think that more studies, especially prospective, randomized controlled studies should be done in this regard.

Keywords: Colistin, nephrotoxicity, vitamin C

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane kaynaklı infeksiyonlar ve buna neden olan Gram negatif bakterilerin sıklığı giderek artmaktadır. Bu infeksiyonlarda yaşanan en büyük problem çoklu antibiyotik direnci nedeniyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bunun sonucunda morbidite ve mortalitenin artmasıdır (1). Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki yetersizlik, eski antibiyotiklerin yeniden gündeme gelmesini sağlamıştır.

Kolistin, siklik yapıli katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir (2). Bakterilerde sitoplazmik membran yapısını bozarak etki gösteren dar spektrumlu bir ilaç olup, 1947 yılında kullanıma girmiş ancak 1970'li yıllarda toksik etkisi nedeniyle klinik kullanımdan kalkmış ve yerini yeni geliştirilen antibiyotiklere bırakmıştır (3). Ancak 1990'lı yılların sonunda hastane infeksiyonu etkenlerinden karbapenamaz salgılayan kökenlerin saptanması ile birlikte kolistin içeren antibiyotik kombinasyonları yeniden gündeme gelmiştir. Kolistin ticari olarak kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum (CMS) olarak bulunmaktadır. Kolistimetat sodyum bir ön ilaç olup hidroliz sonrası kolistin ve metan sülfonat derivelerine dönüşmektedir. CMS renal yolla, kolistin sülfat ise başlıca böbrek dışı yollarla elimine olmaktadır (4). Kolistin ventilatör ilişkili pnömonilerde, bakteriyemilerde, üriner sistem infeksiyonlarında, kateter infeksiyonlarında, menenjitlerde ve cerrahi alan infeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Centers for Disease Control and Prevention'ın (CDC) raporlarına göre 2001-2011 yılları arasında karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* oranı % 1'den % 4'e, karbapenem dirençli *Klebsiella*'ların oranı ise % 2'den % 10'a yükselmiştir (5). Direnç oranlarındaki artış nedeniyle kolistin içeren kombinasyon tedavileri güçlü bir alternatif haline gelmiştir ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı ve tedavi devamlılığındaki zorluklar devam etmektedir.

Kolistinin kullanımını kısıtlayan önemli yan etkilerden biri nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite; kolistin kullanım süresi ve dozu ile ilişkilidir. Kolistine bağlı renal yetmezlik mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Proksimal tübülüslerin etkilendiği düşünülmektedir. Geri dönüşümlü olan bu nefropatinin gelişiminde oksidatif stres ve apoptotik aktivitenin sorumlu olabileceği çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

Nefrotoksik etkiler, yapılan çalışmalarda bazı olgular için % 6-14 arasında, bir başka çalışma grubunda da % 32-55 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (6-8). Nefrotoksik yan etkilerin çalışmalarda böylesine farklı sonuçlar içermesi çalışma grubunda bulunan hastaların renal fonksiyonlarındaki değişiklik, renal toksisite tanımlama kriterlerindeki farklılık ve kolistinin kullanım dozu ve süresiyle ilişkili olabilir. Bunlardan bazıları renal toksisite tanımı için RIFLE kriterlerini (risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease) kullanırken, bazıları da sadece kreatin düzeylerinin >2 mg/dL olmasını kriter olarak kullanmıştır. Nefrotoksisite ile ilişkili tanımlanan risk faktörleri arasında; ileri yaş, önceden renal yetmezlik bulunması, hipoalbuminemi, tedavi esnasında non-steroid antiinflatuar (NSAI) ve Vankomisin kullanımı bulunmaktadır (9-11). Nefrotoksik yan etkilerin total doz ya da günlük dozla ilişkisi ise tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte uzamış tedavi süresinin yan etkileri artırıcı rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların dördünde renal toksisitenin ilk bir hafta içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (8,9,11,12).

C vitamini, toksik serbest oksijen radikallerini ortadan kaldıran bir antioksidandır (13). Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda askorbik asit, melatonin, vitamin E gibi çeşitli farmakolojik ajanların kolistine bağlı gelişen nefropati üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (14-16).

Bu çalışmanın amacı, çok ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde intravenöz kolistin alan hastalarda, C vitamininin kolistin ilişkili nefrotoksisiteye karşı potansiyel nefroprotektif etkisini belirlemektir.

II. GENEL BİLGİLER

A. POLİMİKSİNLER

Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştiren *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz üreten enterik bakteriler gibi sorunlu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde zorunlu olarak tercih edilen antibiyotiklerdir.

İlk olarak 1947 yılında üretimi gerçekleştirilen polimiksinler, 1950 ve 1980 yılları arasında kullanılmış, ancak daha sonra ortaya çıkan nefrotoksik yan etkileri nedeniyle tedavi alanındaki yerini farklı ilaçlara bırakmış ve uzun yıllar kistik fibrozisli hastaların tedavileri dışında tercih edilmemiştir. Ancak son yıllarda giderek artış gösteren dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar ve bu alanda kullanılabilecek antibiyotiklerin sınırlı olması, polimiksinlerin tekrar tedavi alanına girmesine neden olmuştur. Polimiksinler A'dan E'ye kadar beş farklı kimyasal bileşik içermektedir. Klinik pratikte kullanılan polimiksin grubu antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E= kolistin'dir (17-19).

Kolistinin in-vitro aktivitesi ve nefrotoksik etkisi polimiksin B'den düşüktür. Son yıllarda bu ilaçlar kan dolaşımı infeksiyonu, pnömoni ve diğer sistemik infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürdeki yakın zamanlı yayınlarda, kolistin ile tedavi edilen hasta sayısının polimiksin B ile tedavi edilen hasta sayısından fazla olduğu görülmektedir.

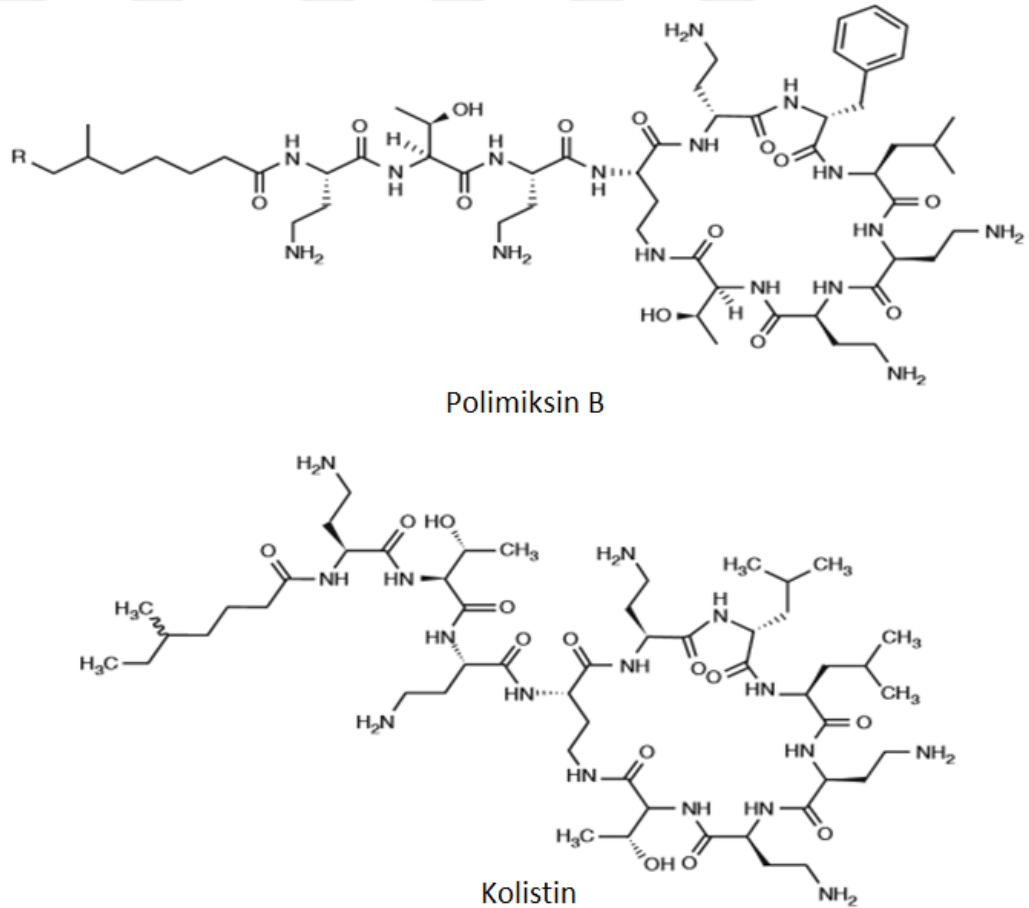
1. Kimyasal Yapısı

Polimiksinler siklik katyonik polipeptid yapısında, deterjan özellikte ilaçlardır. Kolistin, *Basillus polymyxa subspecies colistinus*'tan üretilen, 10 aminoasitten oluşan hidrofilik polikasyonik peptit zinciri ve bir hidrofobik yağ asit kuyruğundan oluşan,

1200 Da ağırlığında bir moleküldür (2,20). Kolistin ve Polimiksin B benzer kimyasal yapıya sahiptir. Şekil 1’de kolistin ve Polimiksin B’nin kimyasal yapısı gösterilmiştir.

Kolistinin iki ticari formu bulunmaktadır. Bunlar CMS ve kolistin sülfat’tır. CMS, kolistin sülfata göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür. Kolistin sülfatın oral, parenteral, topikal ve inhaler formları bulunur. Ancak oral biyoyararlanımı olmaması nedeni ile daha çok barsak dekontaminasyonu amacı ile kullanılır. Kolistimetat sodyumun; parenteral formu intravenöz ve intramusküler uygulama için, flakon formu ise nebulizasyon ile uygulama için bulunmaktadır (18,22). CMS inaktif bir ön ilaç olup, aktif kolistine dönmesi için in-vivo ortamda hidrolize olması gerekmektedir (20).

Şekil 1. Polimiksinlerin kimyasal yapısı



2. Etki Mekanizması

Kolistinin antimikrobiyal etkisinin hedefi hücre membranıdır. Bakteri membranı ile başlangıçtaki etkileşim; anyonik bakteri membran lipopolisakkaridleri (LPS) ile katyonik polipeptid kolistin arasında olur. Kolistin, normalde negatif yüklü membran LPS'leri stabilize eden kalsiyum (Ca^{+2}) ve magnezyumu (Mg^{+2}) uzaklaştırır ve dış membran yapısını bozar. Bu sürecin sonucu ise, hücre zarının geçirgenliğinin artması, hücre komponentlerinin dışarı sızması, nihayet hücrenin ölümü olmaktadır. Doza bağımlı olarak bakterisidal etkileri ve post antibiyotik etkileri vardır.

Direkt antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra, kolistin aynı zamanda potent bir anti-endotoksin aktivitesine sahiptir. Gram-negatif bakterilerin endotoksini, LPS moleküllerinin Lipid A kısmıdır. Kolistin LPS'lere bağlanarak nötralize eder. Ancak bu etkinin septik şok oluşumunu önlemede in-vivo yansıması net değildir. Çünkü LPS'ler hızlıca LPS-bağlayıcı proteinlere bağlanır, bu kompleks de hızlıca CD14 yüzey reseptörüne bağlanır ve etkisi sonlanır (17).

3. Antimikrobiyal Aktivite

Kolistin dar bir antibakteriyel spektruma sahiptir. *Enterobacteriaceae* ailesinin büyük bir kısmına, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkin olmakla birlikte; Gram-pozitif bakterilere, Gram-negatif koklara, bazı anaerobik bakterilere, mantar ve parazitlere karşı etkisizdir. Tablo 1'de etki spektrumu gösterilmiştir.

Çoğu Gram-negatif bakteri 1 $\mu\text{g/ml}$ 'de inhibe olur. *P. aeruginosa* daha dirençlidir, suşların çoğu 2 $\mu\text{g/ml}$ 'de inhibe olur ancak direnç düşünüldüğünde 4 $\mu\text{g/ml}$ kullanılmalıdır (17). Her ne kadar bazı *Bacteroides spp.* ve *Fusobacterium spp.* duyarlı ise de *B. fragilis* dirençlidir (21). Kolistinin bazı mikobakteri türlerine karşı da etkin olduğu bildirilmiştir. Bu türler; *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium phlei* ve *Mycobacterium smegmatis*'tir (22).

Tablo 1. Kolistinin etki spektrumu (2)

	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	Diğer Gram negatif basiller	Anaerobikler
Duyarlı bakteriler	<i>E.coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>P.aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. putida</i> <i>P. maltophilia</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>S.maltophilia</i> <i>Moraxella</i> <i>H.influenzae</i> <i>Bordetella</i> <i>Posteurella</i> <i>L. pneumophila</i>	<i>B.melaninogenicus</i> <i>B. Oralis</i>
Dirençli bakteriler	<i>Proteus</i> <i>Campylobacter</i> <i>Providencia</i> <i>Morganella</i> <i>Serratia</i> <i>Brucella</i> <i>Nocardia</i>	<i>P. pseudomallei</i> <i>P. cepacia</i> <i>P. picketti</i>	<i>V. cholerae</i> <i>V. el tor</i>	<i>B.fragilis</i>

CMS bir ön ilaç olması nedeni ile duyarlılık testlerinde tercih edilmez (23). Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından 2017 yılında kolistin duyarlılığı için güncellenen minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri tablo 2’de belirtilmiştir. MIK ölçümü sırasında kolistin sülfat kullanılmaktadır. CLSI ve EUCAST disk difüzyon testini önermemektedir. Broth dilüsyon testi hala referans olarak kullanılmaktadır (24,25).

Tablo 2. Kolistin ve Polimiksin B’nin duyarlılık sınır değerleri (24,25)

	KOLİSTİN (MG/L)			POLİMİKSİN B (MG/L)		
CLSI (M100-S24)	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-	-	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	≤2	-	≥4	≤2	4	≥8
<i>A.baumannii</i>	≤2	-	≥4	≤2		≥4
EUCAST 2017 (V7.1)						
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	-	>2	-	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤2	-	>2	-	-	-

4. Farmokokinetik - Farmokodinamik

Polimiksin grubu antibiyotiklerin oral biyoyararlanımı yoktur, yalnız barsak dekontaminasyonu amacıyla oral kullanılabilirler. İntravenöz kolistin ve polimiksin B'nin farmakokinetik parametreleri eski literatürde yeterince net tanımlanamamıştır. Bu durum mevcut doz rejimlerinin anlaşılmasının zor ve çoğu zaman uygunsuz ve yetersiz olmasının temel nedenlerden biridir. Son kanıtlar, serumdaki kolistimetat ve kolistin toplamının sadece % 20' sinin aktif kolistin olduğunu göstermiştir (26).

Farklı üreticilerin önerilen kolistimetat dozlarını karşılaştırırken, 1 milyon IU'nin 80 mg kolistimetata eşdeğer olduğunun bilinmesi önemlidir. Ürün 400 mg kolistimetat ihtiva eden flakonlara girse de, flakonlar 5 MIU'ya eşit 150mg "kolistin baz aktivitesi" (CBA) içermektedir (27). Yani bir milyon IU CMS, 30 mg CBA'ya eşdeğerdir.

Solusyondaki CMS, in-vivo kendiliğinden aktif form olan kolistine dönüşür. CMS bir inaktif ön ilaçtır (prodrug) ve proteinlere düşük düzeyde bağlanır. İn-vitro ve in-vivo stabil değildir, insan plazmasında kolistin dahil yaklaşık 32 ürüne hidrolize olur. Tepe serum düzeylerine iv uygulamayı takiben 10 dakika içinde ulaşır. CMS'nin yarı ömrü 4 saatten fazladır (28,29). Kolistinin aktif kısmının yarılanma süresi ise 9-14 saat arasında değişmektedir (26). CMS'nin iv uygulama sonrası farmakokinetik değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir (28).

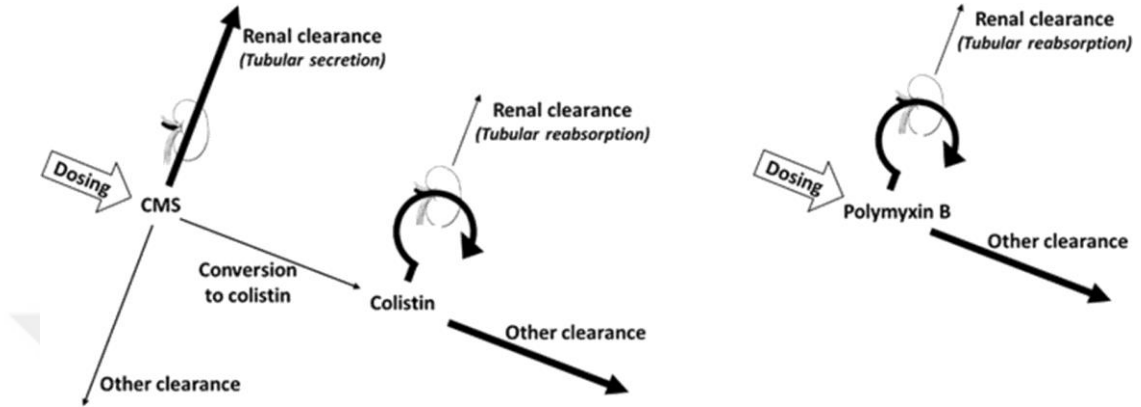
Tablo 3. Gönüllülerde farmakokinetik parametre değerleri: CMS iv uygulama sonrası

CI (mL/min)	[KMS klirensi]	148 (5)
Vc (L)	[Santral komponent dağılım hacmi]	8.92 (6)
Q (mL/min)	[Kompartmanlar arası klirens]	41.4 (5)
Vp (L)	[Periferik komponent dağılım hacmi]	5.1 (-)
CIR (mL/min)	[Renal KMS klirensi]	103 (8)

CMS inhalasyon yoluyla, intratekal veya intraventriküler de uygulanabilir. Kolistimetatın önemli bir kısmı böbrekler yolu ile atılır ve bir kısmı da hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür. Verildikten sonra 24 saat içinde % 60 oranında idrar ile

değişmeden atıldığı saptanmıştır. Kolistin klirensi ise böbrek dışı yollar ile, ancak henüz detayları bilinmemektedir (17,30). Polimiksinlerin vücuttan atılımı şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2. CMS ve polimiksin B’nin vücuttan atılımı (38)



Yapılan farmakokinetik çalışmalar neticesinde Plachouras ve ark. kolistin konsantrasyonlarının kanda çok yavaş yükselmesi nedeni ile vücut ağırlığına göre ayarlanacak bir yükleme dozunun faydalı olacağını öngörmüşlerdir. Buna istinaden 60 kg’lık bir erişkinde 8 milyon IU CMS (640 mg CMS-400 mg kolistin sulfat) yükleme dozunun 2 mg/ml hedef konsantrasyonu ancak tutturacağını bildirmişlerdir. Bunu takip eden idame dozun 24 saat sonra başlanması önerilmektedir. Yükleme dozunun 10 milyon IU’yi geçmemesi toksisite açısından önemlidir (29).

Polimiksinlerin beyin-omurilik sıvısı, safra, plevral sıvı ve eklem sıvısına dağılımı zayıftır. Kistik fibrozisli hastalarda inhalasyon tedavisinden sonra polimiksinlerin serum seviyeleri çok düşüktür (31). Ancak yakın zamanda yapılan bir analizde her 8 saatlik inhalasyon ile 5 milyon IU kolistimetat alan hastalarda saptanabilir sistemik düzeyler bildirilmiştir (32).

Polimiksinler konsantrasyona bağlı etki gösteren hızlı bakterisidal ajanlardır. *P. aeruginosa* için postantibiyotik etkileri vardır, ancak *A. baumannii* veya *Klebsiella pneumoniae* için böyle bir etkileri yoktur (33). *A. baumannii* ve *K. pneumoniae*’da heterojen direnç nedeniyle hızlı in vitro büyüme görülürken; *P. aeruginosa*’da yeniden büyüme görülmekle birlikte gecikmiştir (33-36). AUC / MIC oranı bakterisidal etkinlikle en iyi ilişkili olan farmakodinamik parametre gibi gözükmemektedir. Bununla birlikte, hedef konsantrasyonları güvenli bir şekilde elde edebilmek için endişeler

mevcuttur. Bu nedenlerden dolayı, polimiksinlerin bir başka aktif veya sinerjistik ilaç ile birlikte kullanılması ve dozlar arasındaki uzun aralıklardan kaçınılması önerilmiştir. Bir in vitro model, günde üç kez verilen dozun, direncin ortaya çıkmasını önlemede etkili olabileceğini öngörmektedir (37).

5. Dozu

Kolistinin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin oldukça karmaşık olması ve her geçen gün yeni çalışmalar yapılması nedeni ile kullanılmaya başladığı günden beri bir çok kez doz revizyonu yapılmıştır. Ülkemizde Polimiksin E'nin; Colimycin 150 mg IM/IV® (Koçak Farma), Kolisod 150 mg IM/IV® (Defarma), Kolistate 4,5 MIU IM/IV® (BIEM), Lixicol 150 mg IM/IV® (Farmako) isimlerinde CMS içeren preparatları mevcuttur.

Bu preparatların prospektüsünde kolistinin parenteral olarak enfeksiyonun şiddetine göre normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, 2.5 - 5 mg/kg/gün, 2 veya 3'e bölünmüş dozlar şeklinde uygulanabileceği belirtilmiştir. Obez olan hastalarda, dozun ideal kiloya göre ayarlanması önerilmektedir. Kreatinin klirensinden (CrCl) bağımsız olarak tüm hastalara 5 mg/kg yükleme dozu uygulanması, 12 saat sonra idame dozun başlanması önerilmektedir.

İnhalasyon yoluyla kullanımı ise; alt solunum yolu enfeksiyonlarının lokal tedavisinde 50-75 mg kolistin, nebulizatör ile günde 2-3 defa, 3-4 mL serum fizyolojik içinde uygulanabilir, şeklinde belirtilmiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanması gereken dozaj hastaların CrCl'ye göre şu formülle hesaplanır: Toplam günlük doz= Hedeflenen kan konsantrasyonu (mg/L) x {(CrCl x 1,5) + 30} (hedeflenen kan konsantrasyonu minimum dozlarda 2,5 mg/L ve maksimum dozlarda 3,4 mg/L olarak alınmıştır).

Hemodiyaliz dozu, hemodiyaliz yapılmayan günlerde toplam günlük doz 105 mg olarak 12 saatte bir uygulanır. Diyaliz günlerinde toplam 150 mg doz ikiye bölünür ve ilk yarısı hemodiyalizin son saatinde diğer yarısı da bundan 12 saat sonra uygulanır. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (CAPD) dozu, günde tek doz 160 mg'dır. Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) dozu, ortalama serum kararlı hal konsantrasyonu 3,5 mg/L için toplam doz 672 mg'dır. Doz 12 saatte bir uygulanacak şekilde ikiye bölünür.

Güncel Sanford Guide’da kolistin 300 mg iv yükleme dozundan 12 saat sonra idame dozu uygulanması önerilmektedir. Hastaların CrCl’ne göre önerilen idame dozları ve sıklıkları tablo 4’de belirtilmiştir.

Tablo 4. GFR’ye göre günlük kolistin dozları (39)

CrCl (ml/dk)	PK study grup, günde iki doza bölünmüş (günlük maksimum doz)*	EMA(günde iki veya üç doza bölünmüş)*	U.S FDA (Wt-IBW)*
≥90	360 mg /gün	300 mg /gün	2,5-5 mg/kg/gün 2-4 doz
0-90	340 mg /gün		2,5-3,8 mg/kg/gün 2 doz
70-80	300 mg /gün		
60-70	275 mg /gün		
50-60	245 mg /gün		
40-50	220 mg /gün	183-250 mg /gün	2,5 mg/kg/gün 1 veya 2 doz
30-40	195 mg /gün	150-183 mg /gün	1,5 mg/kg/36 saat
20-30	175 mg /gün		
10-20	160 mg /gün		
5-10	145 mg /gün	117 mg /gün	N/R
<5	130 mg /gün		

*Tüm dozlar kolistin baz aktivitesi (CBA) olarak belirtilmiştir. IBW: ideal vücut ağırlığı.

Kolistinin Sanford Guide’da önerilen inhalasyon dozu prospektüste belirtildiği gibidir. Menenjit tedavisinde uygulanan intraventriküler ya da intratekal doz ise 10 mg/ gün olarak belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarı gerekmemektedir.

Gebelikte kullanım kategorisi C’dir.

6. Klinik Kullanımı

Kolistin ventilatör ilişkili pnömonilerde, bakteriyemilerde, üriner sistem infeksiyonlarında, kateter infeksiyonlarında, menenjitlerde ve cerrahi alan infeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Kolistin ile ilgili geniş deneyimler önceki dekatta yapılan çalışmalar sonucunda kazanılmıştır. Çalışmaların çoğu çoklu antibiyotik direncine sahip *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarına aittir. Daha az çalışma da karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonlarına aittir.

Çalışmaların biri dışında tümü retrospektif olup, kolistimetat sodyum tedavide kombine olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda takip edilen olguların çoğu pnömonili (ventilatörle ilişkili pnömoni) olup mortalite % 20-52 arasında değişiklik göstermiştir. Toplam 258 hastayı içeren en geniş kohort çalışmada, olguların % 60'ı pnömonili olup, hastane mortalitesi % 34 olarak saptanmıştır (40). Prospektif olarak yapılmış olan bir çalışmada kolistin tek ajan olarak uygulanmış ve bu çalışmada da mortalite % 37 olarak saptanmıştır (41).

Kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* infeksiyonların tedavisinde monoterapi yerine kombine antibiyoterapi tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda kolistin Gram negatif bakterilere karşı karbapenemlerle sinerji oluşturduğu gösterilmiştir. Zamana bağlı öldürücü etkinin kombinasyon sonucunda standart yöntemlerle 2 log₁₀ CFU/ml düzeyinde bakteri popülasyonunu daha fazla azalttığı bildirilmiştir (42). Sinerjinin özellikle *A.baumannii*, *P.aeruginosa* ve düşük inokulumlu *Enterobacter cloacae* suşlarına karşı imipenem, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına karşı da doripenemle gerçekleştiği saptanmıştır (42-44). Bunların dışında kolistin; seftazidim, rifampisin ve glikopeptidlerle sinerji oluşturduğu yönünde bildirimler de bulunmaktadır (45,46).

Karbapenemin kombinasyon tedavisi içerisinde tercih edilmesinin önemli nedeni mikroorganizmanın sadece kolistine duyarlı olduğu halde, karbapenem kullanımı sonucunda bakteri hücre duvarında ortaya çıkan kısmi harabiyet ile hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliğinin zamana bağlı artışından kaynaklanmaktadır. Kombinasyon içinde kolistin etkinliği hücre membran harabiyetinde artış kinetiğini sağlamaktadır. Bunun dışında yapılan çalışmalarda, kolistin monoterapisi sonucunda kolistine dirençli subpopulasyon özellikli bakterilerin çoğalabildiği ve direnç gelişiminin söz konusu olabildiği gösterilmiştir (34). Bu nedenle kolistin tedavisi mümkün olduğunca yalnız kolistine duyarlı olan veya panresistan suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde tercih edilmeli, bunun dışında daha etkili olduğu saptanan karbapenem ya da beta-laktam grubu antibiyotikler tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır. Tedavi seçeneği olarak kullanılacak tek antibiyotiğin kolistin olması durumunda da monoterapiden kaçınılmalıdır.

27 merkezin katıldığı Türkiyede yapılan bir çalışmada 2009-2012 yılları arasında çok ilaca dirençli *A.baumannii*'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu olan toplam 250 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş. 36 hasta kolistin monoterapisi, 214 hasta kolistin içeren kombine antibiyotik (karbapenem, sulbaktam ve diğer) tedavisi almış. Kombinasyon tedavisi alan grupta klinik kür ve mikrobiyolojik eradikasyon, monoterapi alan gruba göre daha yüksek; mortalite oranı ise daha düşük saptanmış. Kombinasyonlar arasında ise bu sonuçlar açısından anlamlı bir fark elde edilememiş (47).

Karbapenem dirençli *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*, *Kelbsiella spp*, *Enterobacter spp*.'nin neden olduğu menenjitlerin tedavisinde, intratekal ve iv kolistin beraber kullanılması önerilmektedir (48).

7. Yan Etki

Hipersensivite reaksiyonu çok nadir görülür. Hastalarda en sık görülen yan etki, nefrotoksisitedir. %14-19'dan %48-49 oranlarına kadar görülebilmektedir. Doz bağımlıdır ve genelde antibiyotiği kestikten sonra geri dönüşümlüdür (reversible). Ortalama 5-7. günler arasında gelişmektedir. Risk faktörleri olarak; yüksek doz kolistin kullanımı, uzun tedavi süresi, septik şok, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, obezite, nefrotoksik başka ajanların kullanımı (aminoglikozid, vankomisin) saptanmıştır (49,50).

Yapılan histokimyasal çalışmalarda; nefrotoksisite, kolistin kimyasal yapısı ile ilişkilendirilmiştir. Kolistin molekülü, D-aminoasit ve yağ asidi komponentleri içermektedir (17). Gram negatif bakteri membranında gerçekleşen deterjan etkisi, böbrek tübül hücrelerinde de olmakta; tübül hücrelerinin katyon, anyon ve su geçirgenliğini arttırmakta, nihayet, tübül hücresinde şişme, lizis ve apoptoz gerçekleşmektedir. Neticede kolistin maruziyeti; renal fonksiyon kaybını, akut tübüler nekroz ile gerçekleştirmektedir (4).

Kolistin kullanımına bağlı diğer bir yan etki ise nörotoksisite gelişimidir, %7 civarında görülmektedir. Nefrotoksisite gibi doz bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür. Parestezi, nöbet, görme bozuklukları, ataksi, vertigo, deliryum, nöromusküler

bozukluklar, apne gibi semptomlar gelişebilmektedir (49). İnhaler kullanımda bronkospazm görülebilmektedir (21).

8. Direnç

Günümüzde çok ilaca dirençli Gram negatif bakteriyel infeksiyonların sıklığındaki artış ve bu infeksiyonların tedavisinde kolistin kullanımına paralel olarak kolistin direncinde de anlamlı bir yükselme görülmektedir.

Gram negatif bakteriler için kullanılan direnç tanımlamaları şu şekilde yapılmaktadır;

✓ Çok ilaca dirençli (Multiple drug resistant, MDR) mikroorganizma;

≥ 3 grup antibiyotiğe (Sefalosporin, Aminoglikozid, Florokinolon, Karbapenem ve Piperasilin) dirençli,

✓ Genişlemiş ilaç dirençli (Extensively drug resistant, XDR) mikroorganizma;

Kolistin ve Tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli,

✓ Pan “drug” rezistan (PDR) mikroorganizma;

Kolistin ve Tigesiklin dahil tüm antibiyotiklere dirençlidir (51).

Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı (UHESA) 2015 verileri incelendiğinde, Türkiye genelinde kolistin dirençli *Acinetobacter spp.* oranı % 4,43 saptanmıştır. Bu oran üniversite hastanelerinde %3,25, özel hastanelerde ise 11,93’tür (52).

Polimiksin direncinin mekanizmaları pek çok araştırmanın konusu olmaya devam etmektedir ancak ortak bir mekanizma, lipopolisakkarit (LPS) yapıdaki lipid A komponentinin modifikasyonu gibi görünmektedir. Diğer mekanizmalar, LPS üretiminin durdurulmasını veya efluks pompaların aktivasyonunu içermektedir (53). *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*’da direnç gelişiminde LPS kaybı yanında kapsül oluşumu da önemlidir (23). Kolistine karşı gelişen heterorezistans, in-vitro olarak da gösterilmiştir (54). Dahası mcr-1 geni vasıtasıyla polimiksinlerde plazmid aracılı direnç tanımlaması, direncin devam eden yaygın yayılımı için endişe yaratmaktadır. Çin’deki bir çalışmada, in-vitro kolistin direnci ile ilişkili bir plazmid geni (mcr-1) ilk olarak 2014’te gıda hayvanlarından sürveyans ile izole edilmiş *E. coli*

de tanımlanmıştır ve *Enterobacteriaceae* infeksiyonu ile hastanede yatan hastalardan, 1322 klinik izolatın 16'sında (% 1,2) tespit edilmiştir (55). Bu direnç mekanizması daha sonra, daha önceki birkaç ay içinde herhangi bir seyahat geçmişi olmayan Amerika Birleşik Devletleri' ndeki bir hastada dahil olmak üzere, tüm dünyada bildirilmiştir (53, 56-58).

Kolistine karşı direnç gelişime etki eden risk faktörlerinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada kolistin dirençli *K. pneumoniae* üremesi olan 142 hasta, üremesi olmayan 284 hasta ile karşılaştırılmış. Hastaların önceden kolistin kullanımı, önceki kültürlerinde kolistin dirençli *K. pneumoniae* kolonizasyonu ve Charlson skorunun >3 olması kolistin direnci ile ilişkili bulunmuş (59) .

B. AKUT BÖBREK HASARI

1. Tanım

Akut böbrek hasarı (ABH); üre ve diğer nitrojenli artık ürünlerin retansiyonuna, ekstrasellüler volüm ve elektrolitlerde regülasyon bozukluğuna neden olan, ani böbrek fonksiyon kaybıdır. ABH, artık yaygın olarak akut böbrek yetmezliği teriminin yerini almıştır. Bu tanım, organın yetmezliğine varmadan önceki, morbidite ve mortalite nedeni olan, geniş hastalık spektrumunu da içermektedir. Akut böbrek yetmezliği terimi ise, renal replasman tedavisi gerektiren ABH için kullanılmaktadır.

ABH için çok çeşitli tanımlamalar oluşturulmuştur. 2004'te, Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubu, "RIFLE" (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease) kriteri isimli, bir konsensus ve kanıta dayalı tedavi kılavuzu sunmuşlardır (60). Ardından, RIFLE kriterinin bir modifikasyonu, ADQI grubunu da içeren, Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından sunulmuştur (61). En yakın zamanda ise, RIFLE ve AKIN tanımlarını harmonize eden bir modifiye tanım, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yayınlanmıştır (62).

1.1. RIFLE kriteri:

RIFLE'a göre ABH; serum kreatininde yedi gün içinde bazal değerine göre %50 artış olarak tanımlanır. RIFLE kriteri, beş farklı seviyede böbrek hasarını içermektedir. Bunlar; serum kreatinin artışı ve idrar çıkımı ölçümü ile tanımlanan; risk, hasar, yetmezlik ve iki nihai sonuç olan; böbrek fonksiyonunda kayıp ve son dönem böbrek yetmezliğidir (SDBY) (60).

RIFLE kriteri aşağıdaki gibidir:

- Risk (Risk): Serum kreatinininde 1.5 kat artış veya glomerüler filtrasyon hızında (GFR) %25 azalma veya altı saat süresince idrar çıkımının saatte <0.5 mL/kg'dan az olması,
- Injury (Hasar): Serum kreatinininde 2 kat artış veya GFR'de %50 azalma veya on iki saat süresince idrar çıkımının saatte <0.5mL/kg'dan az olması,
- Failure (Yetmezlik): Serum kreatinininde 3 kat artış veya GFR'de %75 azalma veya yirmi dört saat süresince idrar çıkımının saatte <0.3mL/kg'dan az olması veya on iki saat boyunca anüri,
- Loss (Kayıp): Dört hafta veya daha fazla süre böbrek fonksiyonlarının tam kaybı (ör. Renal replasman tedavisi gereksinimi),
- End stage kidney disease (Son dönem böbrek yetmezliği): Üç ay veya daha fazla süre böbrek fonksiyonlarının tam kaybı (ör. Renal replasman tedavisi gereksinimi).

RIFLE kriteri pek çok çalışmada prognoz ile korele bulunmuştur. Örnek olarak, 13 farklı çalışmanın sistematik bir meta-analizinde, RIFLE kriterlerini karşılayan hastaların basamaklı olarak mortalite için relatif riskli olduğu görülmüştür (63). ABH olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında “risk”, “hasar” ve “kayıp” kriterlerini karşılayan hastaların rölatif mortalite risklerinde sırasıyla; 2.4 (CI 1.942-97), 4.15 (CI 3.14-5.48) ve 6.37 (CI 5.14-7.9) kat artış olduğu görülmüştür. RIFLE kriterindeki kreatinin artışına göre hesaplanan mortalite risk artışı, idrar çıkımına göre hesaplanan ile korele bulunmamıştır.

Diğer taraftan, GFR gibi serum kreatininin sabit değere ulaşmadığında, sınırlı ölçüm olanağı olan ve yetersiz değere sahip olan bir kriter, AKIN ve KDIGO klasifikasyon sistemlerine alınmamıştır.

1.2. AKIN kriteri:

RIFLE kriterinin bir modifikasyonu, 2007’de AKIN tarafından geliştirilmiştir. AKIN tarafından ABH; 48 saat gibi kısa sürede bazal kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/dL yükseliş veya bazal değerine göre kreatininde %50 artış veya altı saat ya da daha uzun süre idrar çıkımının saatte < 0.5 mL/kg olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Son iki tanım, RIFLE’daki “risk” kategorisine uymaktadır. Kreatinindeki 0.3 mg/dL artış ise; serum kreatinin konsantrasyonudaki 0.3 ila 0.5 mg/dL kadar küçük bir artışın, %80 mortalite artışı ile ilişkilendirildiği epidemiyolojik datadan kaynaklanmaktadır (64). Tanıma 48 saat gibi bir sürenin eklenmesi ise, az miktarda olan kreatinin yükselişinin, 24 ila 48 saat içinde olmasının daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren datadan kaynaklanmıştır (65,66). Bu süre RIFLE’da geçen yedi gün kriterine göre farklılık göstermektedir.

AKIN grubu, iki durumun altını çizmektedir. Birincisi, tanısıl kriterlerin ancak volüm durumu stabilize olduktan sonra ortaya konması; ikincisi ise, oligüri bir kriter olarak kullanılacaksa, postrenal obstrüktif sebeplerin hızlıca değerlendirilmesi gerektiğidir.

AKIN grubu evreleme sistemi; RIFLE’nın ilk üç kriteri ile karşılaştırılabilir. Ancak, RIFLE’da “kayıp” ve “SDBY” olarak tanımlanan son iki kriter evre değil, netice olarak tanımlanmaktadır.

AKIN grubuna göre ABH evreleri aşağıdaki gibidir;

- Evre I: Serum kreatininde bazal değere göre 0.3 mg/dL veya %50 ve üzerinde artış,
- Evre II: Serum kreatininde bazal değere göre %100 ve üzerinde artış,
- Evre III: Serum kreatininde bazal değere göre %200 ve üzeri artış olmasıdır.

AKIN grubunun RIFLE modifikasyonu, belirgin bir şekilde hastaların evrelemesinde değişiklik yaratmadığı gibi, hastane mortalitesi belirlemede de ek katkı sağlamamıştır (67).

1.3. RIFLE ve AKIN için KDIGO modifikasyonu:

KDIGO, 2012'de ABH için klinik kılavuz sunarken, AKIN evreleme sistemini korumuş, ancak ABH tanımını revize etmiştir (62). KDIGO klavuzunda; bazal değere göre 0.3 mg/dL'lik kreatinin yükselişi için zaman aralığı AKIN grupta olduğu gibi 48 saat olarak korunmuş, ancak bazal değere göre kreatinindeki %50 artış için zaman aralığı RIFLE kriterlerinde belirtildiği gibi 7 gün olarak tanımlanmıştır. KDIGO'ya göre ABH aşağıdaki durumlardan biri olarak tanımlanır;

- Serum kreatininde 48 saat içinde 0.3 mg/dL veya daha fazla artış,
- Serum kreatininde 7 gün içinde olduğu bilinen veya tahmin edilen 1.5 katlık artış veya,
- İdrar volümünün altı saat ya da daha fazla süre saatte $< 0.5 \text{ mL/kg}$ olmasıdır.

KDIGO klavuzu da çocuk hastalar hariç olmak üzere, GFR'yi bir kriter olarak kullanmaz. KDIGO klavuzunda ABH evrelemesi aşağıdaki gibidir;

Evre I: Serum kreatininin bazal değerine göre 1.5 ila 1.9 kat artışı veya $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ artışı veya 6 ila 12 saat idrar çıkımının saatte $< 0.5 \text{ mL/kg}$ olması,

Evre II: Serum kreatininin bazal değerine göre 2 ila 2.9 kat artışı veya 12 saat veya daha uzun süre idrar çıkımının saatte $< 0.5 \text{ mL/kg}$ olması,

Evre III: Serum kreatininin bazal değerine göre 3 kat artışı veya serum kreatininin $\geq 4 \text{ mg/dL}$ 'ye yükselmesi veya 24 saat veya daha uzun süre idrar çıkımının saatte $< 0.3 \text{ mL/kg}$ olması veya 12 saat veya daha uzun süren anüri.

2. Akut Tübüler Nekroz

Akut tübüler nekroz (ATN) , akut böbrek hasarının en sık renal nedeni olup tüm ABH nedenleri arasında ise ikinci sırada gelmektedir. ABH, kan üre ve kreatininde akut elevasyon ile manifeste olan, günler ve haftalar içinde gelişen, ani böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır.

ABH üç gruba ayrılır: prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal. Prerenal ABH, normal fonksiyone böbreğin hipoperfüzyonu neticesini tanımlarken; postrenal böbrek hasarı, yine başlangıçta normal fonksiyone böbrek varlığında üriner trakt obstrüksiyonunu tanımlar.

ATN'nin en sık nedeni uzamış hipoperfüzyon olmakla birlikte, ikinci en sık nedeni nefrotoksik ajanlardır. ATN'nin kliniği, iyi tanımlanmış üç fazdan oluşur; başlangıç, idame ve iyileşme. Başlangıç fazı serum üre ve kreatininde hızlı yükselme ile karakterizedir. İdame fazında, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ciddi bozulma mevcuttur, etyolojik faktöre göre genel olarak bir ila iki hafta kadar sürer. İyileşme fazında ise, tübüler fonksiyon geriye dönmeye başlar, tipik olarak poliürik bir yanıt oluşur. Bu safhada serum üre ve kreatininde düşme, hatta çoğu vakada bazal seviyeye inme gözlenir.

Toksik nedenlere bağlı ATN'de tübül hücre hasarı multifaktöriyel mekanizmalar ile gerçekleşir. Bunlar; direkt toksinin hücresel hasarı, intrarenal vazokonstriksiyon ve intratübüler obstrüksiyondur. Toksisite yapan ajana göre bu komponentlerin çeşitli kombinasyonları hasara neden olur.

3. Morbidite ve Mortalite

Yoğun bakım ünitesinde izlenen ve hemodiyaliz ihtiyacı gösteren ATN vakalarında mortalite %40-60 arasında değişmektedir (68,69). Yoğun bakımda yatmayan hastalarda ve daha az ciddi düzeyde ATN olan hastalarda mortalite oranları daha düşük olup; %15-30 arasında bildirilmiştir (70).

C. C VİTAMİNİ

Askorbik asit, bir alfa-ketolakton'un enol formudur ve yapısı glikoza yakındır. Askorbik asidin biyolojik aktivitelerini gösteren birçok bileşik genellikle C vitamini olarak adlandırılır. Primatlar, kobaylar ve meyve yarasaları hariç çoğu memeli, glikozdan C vitamini sentezleyebilir.

Askorbik asit, enerji bağımlı aktif transportla distal ince bağırsaktan absorbe edilir. 100 mg / gün'e kadar olan normal diyet dozları hemen hemen tamamen emilir (74). Diyet konsantrasyonları arttıkça, daha küçük bir kısmı emilir; farmakolojik dozda (> 1000 mg / gün) alındığında, emilim oranı %50'nin altındadır (72).

Serum konsantrasyonu, renal atılım yoluyla düzenlenir. Aşırı miktarlar böbrek glomerülleri tarafından filtrelenir ve tübüller yoluyla önceden belirlenmiş bir eşığe kadar emilir (73). Askorbik asit metabolizmasının oksidatif ürünü olan dehidroaskorbik asit (DHA) hücresel membranlara pasif olarak nüfuz eder ve

eritrositler ve lökositler için tercih edilen formdur (74). Askorbik asidin en büyük konsantrasyonları pitüiter bez, adrenal bez, beyin, lökositler ve gözde bulunur (75).

Askorbik asit, demir ve bakır içeren bazı enzimlerin aktivitesini düzenlemede önemli olan, geri dönüşümlü biyolojik indirgeyici bir maddedir (elektron donörü). Bu özelliğinden dolayı, çeşitli reaksiyonlar ve metabolik süreçler için kritik bir komponenttir.

Askorbik asit, moleküler oksijeni indirgemek için gerekli elektronları sağlar. Bu antioksidan özellikleri aynı zamanda E vitamini ve folik asit de dahil olmak üzere birtakım diğer bileşikler de stabilize eder. Folatın dihidro-ve-tetrahidrofolata indirgenmesi için bir kofaktördür (73).

Askorbik asit aşağıdaki biyolojik süreçlerin her birinde yer alır;

Yağlı asitlerinin transportu - Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal zar boyunca taşınması, karnitine bağımlı bir süreçtir. Karnitin sentezi, bir elektron vericisi olarak askorbik asit gerektirir (76).

Kollajen sentezi - Kollajen oluşumu, iki amino asidin (prolin ve lisin) enzimatik hidroksilasyonunu gerektirir. Askorbik asit, hidroksiprolin ve hidroksilizin oluşturan enzim olan propil hidroksilaz tarafından katalize edilen reaksiyonda bir elektron donörü olarak çalışır (77). Kollajen sentezinin bu aşamasındaki başarısızlık, yara iyileşmesinde bozulmaya, bozuk diş oluşumuna ve yetersiz osteoblast ve fibroblast işlevine neden olur.

Nörotransmitter sentezi - Norepinefrinin sentezi, askorbik asidin gerekli bir kofaktör olduğu dopamin-beta-mono-oksijenaz enzimi tarafından dopaminin hidroksilasyonunu gerektirir (78).

Prostaglandin metabolizması - Askorbik asitin, prostaglandin ve prostasiklin metabolizmasında rolü vardır. İnflamatuar yanıtı, hatta sepsis sendromunu zayıflatabilir (79). Daha yeni bir ilgi alanı, askorbik asit ile nitrik oksit (potent bir vazodilatör) arasındaki ilişkidir (80).

Kardiyovasküler hastalıkların ve kanserin önlenmesi dahil, C vitamini için çeşitli terapötik ve profilaktik roller tanımlanmıştır. Bununla birlikte, kanıtlar hastalıkları önlemek için vitamin C takviyesi kullanımını desteklemez.



III. GEREÇ VE YÖNTEM

SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2017-30.11.2017 tarihleri arasında 18 yaşından büyük olup, ampirik veya etkene yönelik olarak kolistin alan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar eczane kayıtları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tespit edildi. Çalışmaya, belirtilen dönemde kolistin kullandığı saptanan ve günlük kreatinin takibi yapılan toplam 100 hasta dahil edildi. Kronik böbrek yetmezliği olan, tedavi öncesi kolistin doz ayarı yapılması gereken, kolistin tedavisi süresince kreatinin takibi yapılmayan ve bu dönemde radyolojik görüntüleme amacıyla kontrast madde kullanımı olan hastalar ile aynı hastadaki tekrarlayan enfeksiyonlar hariç tutuldu.

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (19.12.2017 tarih ve 787 sayılı) alındı.

1. Değerlendirmeye Alınan Parametreler

Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak taranarak; yaş, cinsiyet, yattığı klinik, ek hastalıkları, enfeksiyon odağı, varsa kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık verileri, kolistin kullanım dozu ve süresi, beraberinde kullanılan antibiyotikler, nefrotoksik ajanlar ve C vitamini, başlangıç ve tedavi sırasındaki böbrek fonksiyon testleri, tedavi sonu klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar kayıt altına alındı. Eş zamanlı enfeksiyon durumunda ise hastalarda, primer etken olarak kabul edilen Gram-negatif mikroorganizma ve ürediği bölge dikkate alındı.

Nefrotoksisite gelişen hastalarda tedavinin kaçınıcı gününde ve hangi dozda geliştiği not edildi. Nefrotoksisite gelişimi KDIGO kriterlerine göre değerlendirildi. KDIGO'ya göre ABH'nin evrelemesi tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5. KDIGO'ya göre ABH evrelemesi

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥ 0.3 mg/dl artış	6-12 saattir <0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saattir <0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin >4.0 mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFR'de <35 ml/dk/1.73 m ² azalma	≥ 24 saattir <0.3 ml/kg/saat ya da ≥ 12 saattir anüri

Hastaların klinik yanıtları; kan lökosit sayısı ve C-reaktif protein düzeyinde azalma ile ateşin düşmesi dikkate alınarak değerlendirildi. Tedavi sonrası klinik sonuçlar üç gruba ayrıldı; ateş yanıtı alınan ve infektif parametreleri gerileyen hastalar şifa, herhangi bir klinik-laboratuvar değişiklik izlenmeyen ve kontrol kültürde dirençli üremesi devam eden hastalar persistan infeksiyon, tedavi başlangıcından itibaren 30 gün içinde kaybedilen hastalar ise exitus olarak değerlendirildi. Hastaların infeksiyon kaynaklı mortalite ve şifa oranları hesaplandı.

Kontrol kültür alınan hastalarda üreme olup olmamasına göre mikrobiyolojik eradikasyon oranları belirlendi.

C vitamini kullanan hastalarla kullanmayan hastalar arasında nefrotoksisite gelişimi açısından anlamlı bir fark olup olmadığı, nefrotoksisite gelişimi üzerine diğer faktörlerin (yaş, cinsiyet, ek hastalık, kullanılan nefrotoksik ilaçlar vb.) etkileri ile mortaliteye etki eden durumlar istatistiksel olarak incelendi.

2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t

test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Sadece kolistin alan ile kolistin+C vitamini alan hastalarda gelişecek olan nefrotoksisite oranları arasında yaklaşık olarak %30'luk bir farkı $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ hata oranlarında istatistiksel olarak anlamlı tespit edebilecek güçteki hasta grupları en az 42'şer kişi olarak hesaplanmış olup, çalışmamızda bu sayı 50'şer kişi olarak belirlendi.



IV. BULGULAR

Çalışma, yaşları 18 ile 95 arasında değişmekte olan, 32'si (%32) kadın ve 68'i (%68) erkek olmak üzere toplam 100 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 60.33 ± 17.46 'dır.

Hastaların % 62'si yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatarken, %38'i diğer kliniklerde yatmakta idi. Hastaların kliniklere göre dağılımı tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Olguların yaş, cinsiyet ve yattığı kliniklerin dağılımı

		N	%
Yaş _{Min-Max, Ort±SS}		18-95	60,33±17,46
Cinsiyet	Kadın	32	32
	Erkek	68	68
Klinik	Dahiliye	6	6
	Enfeksiyon	7	7
	Genel Cerrahi	7	7
	Hematoloji	2	2
	Kadın Doğum	3	3
	KBB	1	1
	Ortopedi	3	3
	Plastik Cerrahi	8	8
	Üroloji	1	1
	YBÜ	62	62
	Yattığı klinik	62	62
	Diğer	38	38

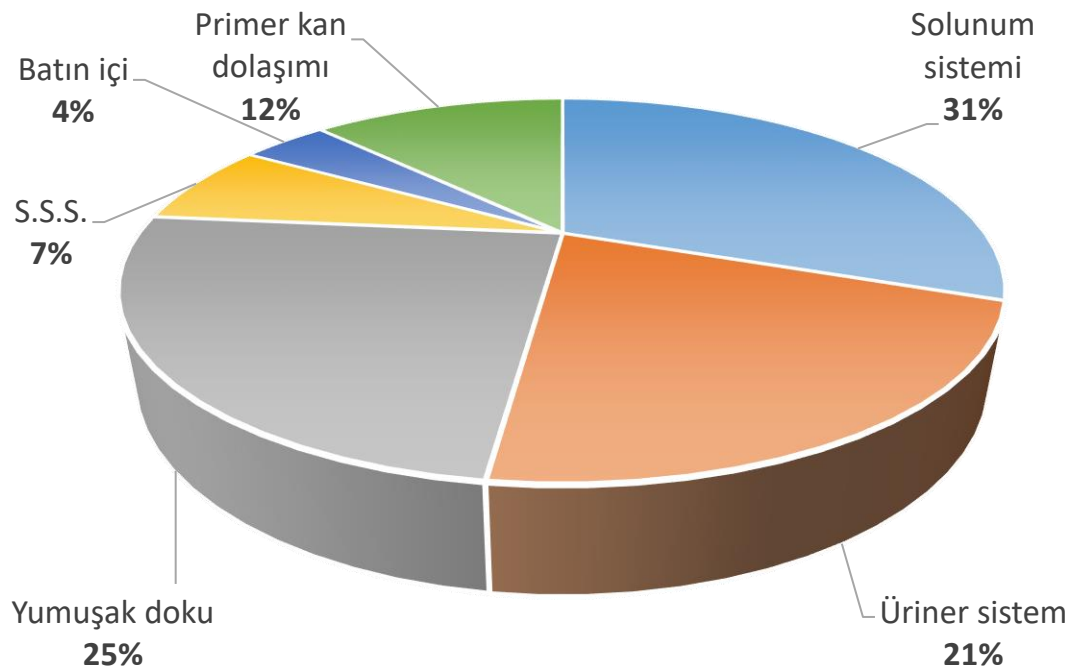
Hastaların komorbid durumlarına baktığımızda; %43'ünde HT, %30'unda malignite, %27'sinde DM, %23'ünde SVH, %21'inde KVH, %13'ünde KOAH ve %3'ünde diğer ek hastalıklar (romatoid artrit, kronik hepatit B ve HIV enfeksiyonu) mevcuttu (tablo 7).

Tablo 7. Ek hastalıkların dağılımı

Ek hastalıklar (n=100)	N	%
DM	27	27
HT	43	43
KOAH	13	13
KVH	21	21
SVH	23	23
Malignite	30	30
Diğer	3	3

Hastalardan elde edilen kültür sonuçlarına göre çoklu ilaç dirençli Gram negatif üremesi olan 98 hastaya etkene yönelik, üremesi olmayan 2 hastaya ise ampirik kolistin tedavisi başlanmıştır. Hastalarda saptanan infeksiyon odakları incelendiğinde en sık rastlanan odaklar sırasıyla; akciğer (%30,6), üriner sistem (%21,4), yumuşak doku (%24,4), primer kan dolaşımı (%12,2), santral sinir sistemi (%7,1) ve batın içi (%4) idi (Şekil 3). Ampirik tedavi başlanan 2 hastada ise herhangi bir odak saptanamadı.

Şekil 3. Hastalarda belirlenen infeksiyon odakları



Solunum sistemi infeksiyonu olan 30 hastanın altısında (%20), üriner sistem infeksiyonu olan 21 hastanın üçünde (%14,2) ve SSS infeksiyonu olan 7 hastanın birinde (%14,2) eş zamanlı bakteriyemi mevcuttu.

Hastaların kültür sonuçları incelendiğinde; kültürde üremesi olan 98 hastanın 71'inde (%72,4) *Acinetobacter spp.*, 17'sinde (%17,3) *Pseudomonas spp.*, 10'unda (%10,2) ise *Klebsiella spp.*, etken olarak izole edilmiştir. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarına baktığımızda; *Acinetobacter spp.* suşlarının 69'u (%97,2) kolistin duyarlı iken ikisi (%2,8) kolistine dirençli, *Klebsiella spp.* izolatlarının altısı (%60) duyarlı iken dördü (%40) dirençli, *Pseudomonas spp.* suşlarının tamamının kolistine duyarlı oldukları görüldü. Üreyen bakteriler arasında toplam kolistin direnç oranı %6,1 saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Etken mikroorganizmaların Kolistin direnç oranları

Bakteri	Sayı	Direnç
<i>Acinetobacter spp.</i>	71	%2,8
<i>Klebsiella spp.</i>	10	%40
<i>Pseudomonas spp.</i>	17	0
Toplam	98	%6,1

98 etken mikroorganizmanın 4'ü (%4,1) tüm antibiyotik gruplarına dirençli idi (panrezistan). Bunların ikisi *Klebsiella spp.*, diğer ikisi de *Acinetobacter spp.* suşlarıydı. Mikroorganizmaların Aminoglikozid, Karbapenem, Trimetoprim Sülfametoksazol (TMP/SMX) ve Tigesiklin duyarlılık oranları ise Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Etkenlerin diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları

Etken bakteri	Aminoglikozid Direnç (%)	Karbapenem Direnç (%)	Tigesiklin Direnç (%)	TMP/SMX Direnç (%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	91,5	100	98,5	83
<i>Pseudomonas spp.</i>	58,8	83,3	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	50	100	90	80

Kolistin tüm hastalara 300 mg iv yükleme dozunu takiben 2x150 mg iv idame dozunda, C vitamini ise toplam 50 hastaya 2x1000 mg iv olarak uygulanmıştır. Nefrotoksisite gelişen hastalarda GFR'ye göre günlük kolistin doz ayarı yapılmıştır.

Olguların toplam tedavi süreleri 3 ile 37 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 14.27 ± 6.98 , kullanılan toplam kolistin dozu 1050 mg ile 11250 mg arasında değişmekte olup ortalaması 4277 ± 2057.06 mg olarak hesaplandı.

Kolistin tedavisi esnasında olguların %52'sinde nefrotoksisite geliştiği görüldü. Nefrotoksisite gelişme süresi tedavinin 1 ile 15. günleri arasında değişmekte olup, ortalaması 5 ± 3.38 , nefrotoksisitenin geliştiği kolistin kullanım dozu 450 mg ile 4650 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 1634.62 ± 1010.22 mg olarak hesaplandı (tablo 10).

Tablo 10. Hastaların toplam kolistin kullanım süresi ve dozu ile nefrotoksisite gelişen hastalarda hangi gün ve dozda ABH geliştiği

	Min-Max	Ort $\pm$ SS
Toplam tedavi süresi (gün)	3-37	14,27 $\pm$ 6,98
Toplam kolistin dozu (mg)	1050-11250	4277,8 $\pm$ 2057,06
Nefrotoksisite gelişme günü (n=52)	1-15	5 $\pm$ 3,38
Nefrotoksisite gelişme dozu (n=52)	450-4650	1634,62 $\pm$ 1010,22

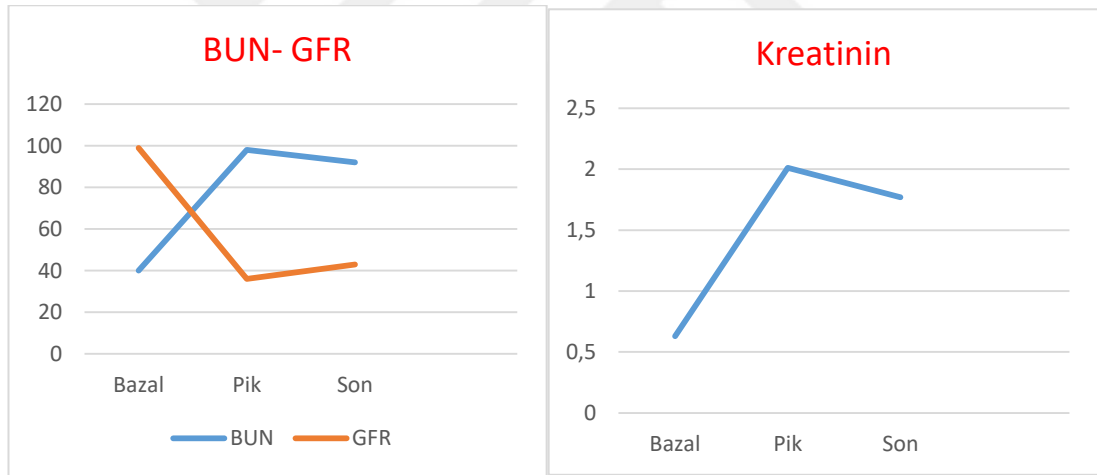
Nefrotoksisite gelişen hastaların KDIGO evrelemesine göre ; %51.9'unda evre 3, %32.7'sinde evre 2 ve %15.4'ünde evre 1 düzeyinde ABH geliştiği görüldü (tablo 11).

Tablo 11. Nefrotoksisite gelişim oranları ve KDIGO evrelerine göre dağılımları

		n	%
Nefrotoksisite gelişimi	Evet	52	52
	Hayır	48	48
KDIGO evrelemesi (n=52)	Evre 1	8	15,4
	Evre 2	17	32,7
	Evre 3	27	51,9

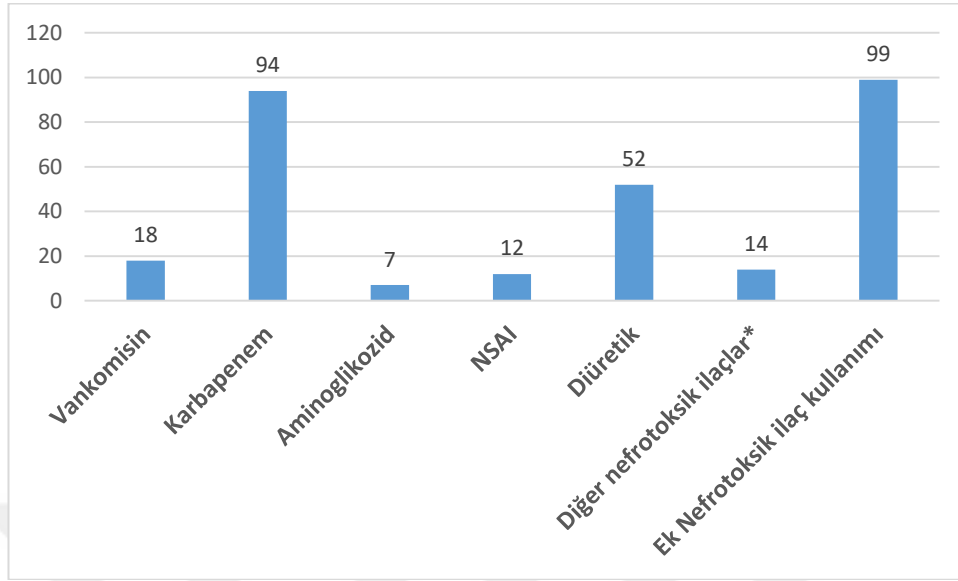
Nefrotoksik yan etki nedeniyle 3 hastada kolistin tedavisi kesilmiştir, diğer hastalarda ise GFR'ye göre renal doz ayarlaması yapılmıştır. Tüm olguların bazal BUN değerleri 6 ile 182 mg/dL arasında değişmekte olup ortalaması 41.35 ± 27.07 mg/dL, bazal kreatinin değerleri 0.14 ile 1.22 mg/dL arasında değişmekte olup ortalaması 0.60 ± 0.23 mg/dL, bazal GFR değerleri 53 ile 192 ml/dk arasında değişmekte olup ortalaması 108.81 ± 27.18 ml/dk olarak hesaplandı. Nefrotoksisite gelişen hastalarda ise serum BUN değerinin $98,87 \pm 59,3$ mg/dL'e, kreatinin $2,01 \pm 0,78$ mg/dL'e kadar yükseldiği, GFR'nin $36,75 \pm 21,29$ ml/dk'a kadar gerilediği görüldü. Kolistin doz ayarı sonrası son BUN, kreatinin ve GFR değerleri ise sırasıyla 92 mg/dL, 1.77 mg/dL ve 43,8 ml/dk olarak belirlendi. Nefrotoksisite gelişen hastaların bazal, pik ve son BUN, kreatinin, GFR değerleri şekil 4'te gösterilmiştir.

Şekil 4. Nefrotoksisite gelişen hastaların bazal, pik ve son BUN, kreatinin, GFR değerleri



Hastaların hemen hemen hepsinde (%99) kolistine ek olarak en az bir nefrotoksik ilaç kullanımı mevcuttu. En sık kullanılan ilaçlar, karbapenem grubu antibiyotikler (%94) ile diüretiklerdi (%52). Kullanılan ek nefrotoksik ilaçlar ve kullanım oranları şekil 5'te sunulmuştur.

Şekil 5. Kolistinle birlikte kullanılan ek nefrotoksik ilaçlar



(*daptomisin, flukonazol, vorikonazol, levofloksasin, teikoplanin, piperasilin-tazobaktam, metronidazol, asiklovir, TMP-SMX)

Nefrotoksisite gelişimine etki eden risk faktörleri değerlendirildiğinde, nefrotoksisite gelişen hastaların yaş ortalamaları gelişmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$). Nefrotoksisite gelişenler ve gelişmeyenler arasında cinsiyet dağılım oranları, komorbid durumlar, ek nefrotoksik ilaç kullanımı, toplam tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Nefrotoksisite gelişenlerin toplam aldıkları kolistin doz ortalamaları, gelişmeyenlerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.030$; $p<0.05$). Bu durumun kreatinin yüksekliği gelişen hastalarda kolistin doz ayarı yapılmasından kaynaklanmaktadır. Nefrotoksisite gelişenler ve gelişmeyenler arasında bazal BUN ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Nefrotoksisite gelişenlerin bazal GFR ortalamaları ise gelişmeyenlerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$), (tablo 12).

Tablo 12. Nefrosisite gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

		Nefrotoksisite gelişmesi		p
		Evet	Hayır	
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		67,04±13,17	53,06±18,71	¹ 0,000*
Toplam tedavi süresi (gün)		13,31±6,11	15,31±7,74	¹ 0,152
Toplam doz (mg)		3851,54±1698,85	4739,58±2315,74	¹ 0,030*
Cinsiyet n(%)	Kadın	18 (%34,6)	14 (%29,2)	² 0,712
	Erkek	34 (%65,4)	34 (%70,8)	
Ek hastalıklar n(%)	DM	18 (%34,6)	9 (%18,8)	² 0,119
	HT	26 (%50)	17 (%35,4)	² 0,204
	KOAH	10 (%19,2)	3 (%6,3)	² 0,103
	KVH	15 (%28,8)	6 (%12,5)	² 0,079
	SVH	15 (%28,8)	8 (%16,7)	² 0,227
	Malignite	12 (%23,1)	18 (%37,5)	² 0,176
	Diğer ek hastalık	2 (%3,8)	1 (%2,1)	-
Kolistinle birlikte kullanılan ek nefrotoksik ilaçlar n(%)	Vankomisin	11 (%21,2)	7 (%14,6)	² 0,553
	Karbapenem	51 (%98,1)	43 (%89,6)	³ 0,102
	Aminoglikozid	1 (%1,9)	6 (%12,5)	³ 0,053
	Vankomisin+Karbapenem	11 (%21,2)	7 (%14,6)	² 0,553
	NSAİ	5 (%9,6)	7 (%14,6)	² 0,649
	Diüretik	29 (%55,8)	23 (%47,9)	⁴ 0,432
	Diğer nefrotoksik	8 (%15,4)	6 (%12,5)	² 0,899
C vitamini alma durumu n(%)	Almıyor	28 (%53,8)	22 (%45,8)	⁴ 0,423
	Alıyor	24 (%46,2)	26 (%54,2)	
Bazal renal fonksiyonlar	Bun	41,65±22,12	41,02±31,82	¹ 0,908
	Kreatin	0,63±0,23	0,56±0,23	¹ 0,130
	GFR	99,5±23,14	118,9±27,85	¹ 0,000*

¹Student t Test, ²Continuity (Yates) Düzeltmesi, ³Fisher's Exact Test, ⁴Ki Kare Test *p<0.05

Kolistinle birlikte C vitamini kullanımının nefrotoksisite gelişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, C vitamini alan hastaların %48'inde, almayanların %56'sında nefrotoksisite geliştiği görülmüştür. C vitamini alanlar ve almayanlar arasında nefrotoksisite gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (tablo 13). Ancak ABH evreleri karşılaştırıldığında; C vitamini kullanmayan hastalarda kullanan gruba göre daha sık evre 3 düzeyinde ABH geliştiği (%64,3- %37,5), C vitamini kullanan hastalarda ise kullanmayanlara göre evre 1 ABH'nın daha sık geliştiği tespit edilmiştir (%29,2-

%3,6). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.025$; $p<0.05$). (tablo 14).

Tablo 13. C vitamini kullanımının nefrotoksisite gelişimine etkisi

Nefrotoksisite gelişmesi	C vitamini alma durumu		p
	Almıyor n (%)	Alıyor n (%)	
Evet	28 (%56)	24 (%48)	0,423
Hayır	22 (%44)	26 (%52)	

Ki Kare Test

Tablo 14. C vitamini alan ve almayan hastalarda gelişen nefrotoksisitenin KDIGO evrelerine göre dağılımları

KDIGO	C vitamini alma durumu		p
	Almıyor n (%)	Alıyor n (%)	
Evre 1	1 (%3,6)	7 (%29,2)	0,025*
Evre 2	9 (%32,1)	8 (%33,3)	
Evre 3	18 (%64,3)	9 (%37,5)	

Fisher Freeman Halton Test * $p<0.05$

C vitamini alan hastalar ile almayanlar, çalışma parametreleri açısından karşılaştırıldığında, C vitamini alan grubun yaş ortalaması almayan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.016$; $p<0.05$). İki grup arasında; cinsiyet dağılım oranları, komorbid durumlar, ek nefrotoksik ilaç kullanımları, toplam tedavi süresi ve toplam alınan kolistin dozu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

C vitamini alan hastaların YBÜ'sinde yatma oranları anlamlı olarak daha yüksek (%74) saptanmıştır ($p:0.023$; $p<0.05$). C vitamini alanlar ve almayanlar arasında bazal kreatinin ve GFR değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p>0.05$), C vitamini alanların bazal BUN ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.003$; $p<0,05$) (tablo 15).

Tablo 15. C vitamini alan ve almayan hastaların çalışma parametreleri açısından değerlendirilmesi

		C vitamini alma durumu		p
		Almıyor	Alıyor	
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		56,16±17,78	64,5±16,25	¹ 0,016*
Toplam tedavi süresi (gün)		13,86±7,01	14,68±6,99	¹ 0,560
Toplam doz (mg)		4136,8±2010,17	4418,8±2113,77	¹ 0,496
Cinsiyet n (%)	Kadın	15 (%30)	17 (%34)	² 0,830
	Erkek	35 (%70)	33 (%66)	
Ek hastalık n (%)	DM	11 (%22)	16 (%32)	² 0,368
	HT	18 (%36)	25 (%50)	² 0,226
	KOAH	5 (%10)	8 (%16)	² 0,552
	KVH	11 (%22)	10 (%20)	² 1,000
	SVH	9 (%18)	14 (%28)	² 0,342
	Malignite	16 (%32)	14 (%28)	² 0,827
	Diğer ek hastalık	1 (%2)	2 (%4)	-
Kolistinle birlikte kullanılan ek nefrotoksik ilaçlar n (%)	Vankomisin	9 (%18)	9 (%18)	² 1,000
	Karbapenem	47 (%94)	47 (%94)	³ 1,000
	Aminoglikozid	3 (%6)	4 (%8)	³ 1,000
	Vanko+Karbapenem	9 (%18)	9 (%18)	² 1,000
	NSAI	3 (%6)	9 (%18)	² 0,124
	Diüretik	22 (%44)	30 (%60)	⁴ 0,109
	Diğer ek nefrotoksik	11 (%22)	3 (%6)	² 0,044*
Enfeksiyon odağı n (%)	Solunum sistemi	11 (%22)	21 (%42)	² 0,054
	Üriner sistem	10 (%20)	11 (%22)	² 1,000
	Yumuşak doku	18 (%36)	6 (%12)	² 0,010*
	Menenjit	4 (%8)	3 (%6)	³ 1,000
	Batın içi	3 (%6)	1 (%2)	-
	Kan dolaşımı	10 (%20)	12 (%24)	² 0,809
Kültürde üreyen mikroorganizma n (%)	Acinetobacter spp.	37 (%74)	34 (%70,8)	⁴ 0,761
	Klebsiella spp.	4 (%8)	6 (%12,5)	
	Pseudomonas spp.	9 (%18)	8 (%16,7)	
Yattığı klinik n (%)	YBÜ	25 (%50)	37 (%74)	² 0,023*
	Diğer	25 (%50)	13 (%26)	
Bazal renal fonksiyonlar	Bun	33,48±16,11	49,22±33,08	¹ 0,003*
	Kreatin	0,58±0,19	0,61±0,27	¹ 0,484
	GFR	112,4±26,4	105,22±27,74	¹ 0,188

¹Student t Test, ²Continuity (Yates) Düzeltmesi ³Fisher's Exact Test, ⁴Ki Kare Test *p<0.05

Tedavi sonunda 43 hastada klinik yanıt alınarak şifa sağlanmıştır. 12 hastada klinik yanıt alınamamış olup bu hastaların kontrol kültürlerinde üreme devam etmiştir (persistan infeksiyon). 41 hasta eksitus olurken, 4 hasta dış merkeze transfer olmuştur.

30 günlük kaba mortalite oranı; %42, 7 olarak belirlenmiştir. Kontrol kültürü gönderilen 80 hastanın 64'ünde (%80) mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmışken, 16 (%20) hastada eradikasyon sağlanamamıştır (tablo 16).

Tablo 16. Tedavi sonu klinik ve mikrobiyolojik yanıt ile mortalite oranları

Sonuç		n	%
Klinik sonuç (n=100)	Eksitus	41	41
	Şifa	43	43
	Transfer	4	4
	Persistan inf.	12	12
Mortalite (n=96)	Eksitus	41	42,7
	Şifa/ persistan inf.	55	57,3
Mikrobiyolojik sonuç (n=80)	Negatif	64	80
	Pozitif	16	20

Mortalite ile ilişkili olabilecek risk faktörleri değerlendirildiğinde; eksitus olan hastaların yaş ortalaması (66.3 ± 15.5), eksitus olmayan hastalara ($55,5 \pm 17,7$) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($P:0,02$; $P<0.005$). Eksitus olan hastalarda en sık görülen infeksiyon odağı solunum sistemi iken (%48), exitus olmayan hastalarda ise üriner sistemdi (%32,7), ($P<0,05$). Eksitus olan hastaların 29 (%70,7)'unda nefrotoksisite gelişirken, diğerlerinin 21 (%38,2)'inde nefrotoksisite gelişmiştir ($P:0.003$). Her iki grup arasında; cinsiyet, ek hastalıklar, ilave nefrotoksik ilaç kullanımı, C vitamini kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P>0.5$), (tablo 17).

Tablo 17. Mortaliteye etki eden faktörler

		Mortalite		p
		Exitus (41)	Diğerleri (55)	
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		66,39±15,59	55,56±17,76	¹ 0,002 *
Cinsiyet <i>n (%)</i>	Kadın	16 (%39)	16 (%29,1)	² 0,422
	Erkek	25 (%61)	39 (%70,9)	
Ek hastalıklar <i>n (%)</i>	DM	11 (%26,8)	15 (%27,3)	² 1,000
	HT	20 (%48,8)	22 (%40)	³ 0,391
	KOAH	8 (%19,5)	4 (%7,3)	² 0,138
	KVH	12 (%29,3)	7 (%12,7)	² 0,080
	SVH	11 (%26,8)	9 (%16,4)	² 0,320
	Malignite	9 (%22)	19 (%34,5)	² 0,264
	Diğer	0 (%0)	3 (%5,5)	-
Nefrotoksik ilaç kullanımı <i>n (%)</i>	Yok	0 (%0)	1 (%1,8)	-
	Var	41 (%100)	54 (%98,2)	
C vitamini alma durumu <i>n (%)</i>	Almıyor	19 (%46,3)	27 (%49,1)	² 0,952
	Alıyor	22 (%53,7)	28 (%50,9)	
Enfeksiyon odağı <i>n (%)</i>	Solunum sistemi	20 (%48,8)	10 (%18,2)	² 0,003 *
	Üriner sistem	3 (%7,3)	18 (%32,7)	
	Yumuşak doku	6 (%14,6)	17 (%30,9)	² 0,108
	Menenjit	4 (%9,8)	3 (%5,5)	⁴ 0,456
	Batın içi	2 (%4,9)	2 (%3,6)	-
	Kan	8 (%19,5)	12 (%21,8)	² 0,983
Kültürde üreyen mikroorganizma <i>n (%)</i>	Acinetobacter	31 (%77,5)	38 (%70,4)	³ 0,656
	Klebsiella pnö	3 (%7,5)	7 (%13)	
	Pseudomonas	6 (%15)	9 (%16,7)	
Nefrotoksisite gelişmesi <i>n (%)</i>	Evet	29 (%70,7)	21 (%38,2)	² 0,003 *
	Hayır	12 (%29,3)	34 (%61,8)	
Mikrobiyolojik sonuç <i>n (%)</i>	Negatif	26 (%86,7)	36 (%75)	² 0,340
	Pozitif	4 (%13,3)	12 (%25)	

¹Student t Test ² Continuity (Yates) Düzeltmesi, ³Ki Kare Test, ⁴Fisher's Exact Test

*p<0.05

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolistin günümüzde yaygın antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu tedavinin en önemli yan etkisi olan böbrek toksisitesi ise ciddi morbidite ve mortalite yaratmaktadır. Kolistine bağlı gelişen nefrotoksisitenin önlenmesini hedef alan bu çalışmada; C vitamininin antioksidan özelliği ile renal tübüler hasarı önlemedeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kolistin kullanımına bağlı nefrotoksisitenin çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda geliştiği görülmektedir. Örneğin, 106 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada %52,8 oranında oldukça yüksek bir nefrotoksik etki gözlenmiştir (81). Kolistin kullanımına bağlı nefrotoksisite gelişiminde risk faktörlerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; 129 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların %48,1'inde ABH geliştiği görülmüş olup, nefrotoksisitenin ilk bir hafta içinde ve ilk 1500 mg CMS dozunda geliştiği; ileri yaş, başlangıç BUN yüksekliği ve birlikte kullanılan aminoglikozid grubu antibiyotiklerin nefrotoksisite için anlamlı risk faktörleri olduğu saptanmıştır (82). Çalışmaların çoğunda ABH gelişiminin, KDIGO'ya göre daha eski evreleme sistemleri olan RİFLE ya da AKIN kriterleri kullanılarak değerlendirildiği göze çarpmaktadır. Ancak yakın zamanda yapılmış bir çalışmada 249 hasta KDIGO kriterleri kullanılarak değerlendirilmiş; kolistin tedavisinin 48. saatinde ve 7. günündeki kreatinin değerlerindeki artış dikkate alındığında sırasıyla % 12 ve %29 oranlarında nefrotoksisite geliştiği gözlenmiş. Risk faktörleri olarak; hastaların YBÜ'nde yatması, bilinen KBY varlığı, günlük alınan kolistin dozunun 5 mg/kg'dan fazla olması ve beraberinde Vankomisin kullanımı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %52'sinde, ortalama 5 günde ve 1600 mg kolistin dozunda nefrotoksisite geliştiği, ileri yaş ve başlangıç GFR düşüklüğünün ise anlamlı risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Kolistinle birlikte Aminoglikozid ve Vankomisin grubu antibiyotik kullanımı açısından anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır. Bu durum az sayıdaki hastada (Vankomisin:18, Aminoglikozid:7) bu antibiyotiklerin kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca KDIGO kriterlerinin kullanıldığı çalışmada bizim çalışmamızdakinden daha düşük oranlarda nefrotoksisite gelişimi, tedavinin ilk bir haftasındaki kreatinin artışlarının değerlendirilmesiyle açıklanabilir. Bu çalışma KDIGO'nun ABH tanımına uygun olarak yapılmış ancak ilaç ilişkili renal toksisite kümülatif etki ile daha ileri günlerde de gelişebilmektedir. Bu sebeple biz çalışmamızda süre sınırlaması yapmadık, 1-15 gün gibi geniş bir tarih aralığında nefrotoksisite geliştiğini gözlemledik.

Kolistine bağlı nefrotoksisitenin çoğunlukla reversible olduğu ve kolistin kesildikten sonra genellikle böbrek fonksiyonlarının bir ay içinde normale döndüğü bilimektedir (83). Ancak çalışmamızda kolistin kullanımı sırasında ABH gelişen ve kolistin kesildikten sonra uzun dönem takibi yapılabilen iki hastada üç aydan daha uzun süren kreatinin yüksekliği ile karakterize son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, kolistin kullanımı sonrası ABH gelişen 29 hastanın altı aylık takibi neticesinde, 22'sinin (%75) kronik böbrek yetmezliğine ilerlediği görülmüş (84). Bu oranın oldukça yüksek olması renal toksisitenin kalıcılığı açısından dikkat çekicidir. Çalışmamızda ise renal toksisite gelişen hastaların tamamının uzun dönem takibi yapılamadığından KBY gelişme sıklığı belirlenememiştir.

Nefrotoksisite mekanizması net olarak tanımlanamamakla birlikte; hücre zarındaki geçirgenliğin artmasına bağlı olarak katyonlar, anyonlar ve suyun geçişi artmakta; hücre şişmesi, lizis ve son olarak apoptozis gelişmektedir (15). Başka bir nefrotoksik mekanizma olarak rabdomiyolize bağlı renal tübüler hasar geliştiği bildirilmiştir (85). Bir çalışmada ise kolistin ilişkili nefropati patogeneğinde oksidatif hasar ile birlikte kaspaz bağımlı apoptozis gelişimi ve bunda kaspaz 1, kalpain 1, iNOS ve eNOS enzimlerinin rolü olduğu ortaya konmuştur (86).

Zincir kırıcı ve serbest radikal süpürücü bir antioksidan olan C vitamininin oksidatif mekanizmalarla oluşturulmuş pek çok deneysel organ hasarı modelinde, doku harabiyetine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Farelerde yapılan bir çalışma, tarımda sıklıkla kullanılan organofosfatlardan birisi olan klorprifosun, lipid peroksidasyonunda artışa ve GSH, SOD ve CAT aktivitesinde ise azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur (87). Çalışmaya eklenen C vitamini, klinik, hematolojik ve

biyokimyasal parametrelerde düzelme sağlamıştır. Ek olarak bu ve buna benzer çalışmalarda, C vitaminin, organofosfat kaynaklı toksisiteye karşı iyileştirici olmasında antioksidan aktivite yanında başka özelliklerden de söz edilmektedir. Örneğin C vitamininin organofosfatları detoksifiye etmeye yardımcı bir enzim olan paraoksonaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (88). C vitamini, ayrıca α - tokoferol, glutatyon, ürat ve β - karoten gibi diğer küçük moleküler antioksidanların rejenerasyonunda da yer alır. Bu durum antioksidan özelliğinin artmasına yardımcı olmaktadır (87).

C vitamininin koruyucu etkisi, koroner arterlerde de çalışılmıştır. Mikrovasküler endotelial hücrelerin kullanıldığı bir hücre kültürü çalışmasında, hiperglisemik ortam sağlanarak oksidatif stres meydana getirilmiş, kullanılan C ve E vitaminleri, prooksidan/ antioksidan enzim sistemlerindeki değişikliklerle koroner endotelial hücreleri koruyucu özellik göstermiştir (89).

Sigara içen ve içmeyenlerden oluşan küçük bir hasta grubuyla yapılan başka bir çalışmada, sigaranın prooksidan özelliği çalışılmış ve C vitamininin sigara içenlerde bozulmuş koroner mikrosirkülasyonu ve koroner akım rezervini düzelttiği belirtilmiştir (90).

C vitamini ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında, ajan farklı miktarlarda kullanılarak doz- sonuç karşılaştırmaları yapılmıştır. Örneğin, farelerde sisplatin kullanımı sonucu meydana gelen nefrotoksistide, 250 mg/ kg ve 500 mg/ kg dozlarında C ve E vitamini denenmiş, sisplatinle yükselen BUN ve kreatinin değerleri her iki vitaminin her iki dozunda da gerilemiştir. Antioksidan enzimler olan ve sisplatin kullanımıyla miktarları azalan SOD, CAT ve GPx, C ve E vitamininin sadece 500 mg/ kg dozunda kullanıldığı grupta düzelmiş, düşük doz grubunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. GSH değerleri ise, hem düşük hem de yüksek doz vitamin uygulamasıyla yükselmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, yüksek doz vitamin uygulamasının oksidatif hasara karşı renal korumada daha etkin olduğu, ayrıca C vitamininin E vitamininden daha renoprotektif bir ajan olduğu ortaya konmuştur (91).

Yine sisplatin ve C vitamini kullanılarak yapılan bir çalışmada, ratlara 50 mg/ kg, 100 mg/ kg ve 200 mg/ kg dozlarında C vitamini verilmiştir. Sisplatin aracılı glutatyon azalmasının oksidatif hasarda ve sonrasında gelişen böbrek toksisitesinde belirleyici basamak olarak düşünüldüğü bu çalışmada böbrek dokusunda bakılan

glutasyon düzeylerinin, 100 mg/ kg (orta doz) ve 200 mg/ kg (yüksek doz) dozunda C vitamini uygulanan gruplarda anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir. Lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak değerlendirilen TBARS sonuçları da, GSH sonuçlarına benzer şekilde, orta ve yüksek doz C vitamini gruplarında anlamlı olarak artmıştır. Çalışma sonunda, C vitamininin oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin doz bağımlı olduğu söylenmiştir (92).

Bir glutasyon presürsörü olan N- asetil sistein, parasetamol kullanımıyla gelişen hepatotoksisteyi düzeltirken, böbrek hasarını engelleyememesi noktasından hareketle, parasetamol aracılı böbrek hasarında C vitamini çalışılmış. Farklı dozlarda (250, 500, 1000 mg/ kg) ve farklı zamanlarda (parasetamol uygulamasının ardından 1.5, 6, 9, 16 saat sonra) uygulanan C vitamini, düşük dozlarda erken uygulama saatlerinde renal hasarı önlerken, daha geç zamanlarda uygulanan gruplarda ancak yüksek dozlarda koruyucu etki göstermiştir (93). Meme kanseri 60 post-menapozal kadınla yapılan bir çalışmada, tamoksifen kullanan kadınlarda tedaviye eklenen C vitamini, antioksidan enzimler olan SOD, CAT ve GPX değerlerinin normale dönmesini sağlamıştır (94).

Bu çalışmaların ışığında, biz de kolistin kullanımına bağlı gelişen böbrek toksisitesini önlemedeki etkinliğini değerlendirmek için, ekstrasellüler sıvılarda bilinen en potent antioksidan olan C vitamini kullanım sonuçlarını inceledik. Çalışma sonunda, kolistin kullanımı sonucu gelişen renal toksisite düzeyinin C vitamini ile azaldığını tesbit ettik.

Kolistin ve C vitamini ile yapılmış olan diğer çalışmaların sonuçlarını incelediğimizde ise; fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, renal tübüler hasarı göstermede sensitif bir marker olan N-asetil β -D glikozaminidazın üriner atılımı, kolistin+ C vitamini alan grupta anlamlı olarak daha düşük düzeyde saptanmışken; yüksek apoptotik hücre sayısı ile birlikte belirgin histolojik değişiklikler yalnız kolistin alan grupta daha yüksek oranda saptanmış ve C vitamininin nefroprotektif etkisi gösterilmiştir (15).

PC12 hücreleri üzerinde yapılan bir invitro nörotoksisite çalışmasında kolistin sülfat ile birlikte C vitamini kullanıldığında elde edilen sonuçlar, askorbik asidin, hücrelerin oksidatif strese karşı direncini artırma ve apoptozu önlenmesi yoluyla, kolistin sülfat kaynaklı nörotoksisiteyi azalttığını göstermiştir. Ayrıca, kolistin

terapötik dozunu genişletmek için askorbik asidin birlikte verilmesi de vurgulanmıştır (95).

Kolistinle ilişkili akut böbrek hasarını önlemede C vitamini kullanımı ile ilgili insanlar üzerinde yapılan çalışmaları değerlendirmek için literatür taraması yaptığımızda bu konuda yapılmış sadece bir çalışma dikkatimizi çekmiştir. Toplam 28 hastadan oluşan kontrollü randomize prospektif çalışmada, sadece kolistin alan 15 hasta ile kolistin+ C vitamini alan 13 hasta nefrotoksisite gelişimi açısından RİFLE kriterlerine göre değerlendirilmiş. C vitamini hastalara bizim çalışmamızda olduğu gibi 12 saatte bir 1000 mg, iv olarak uygulanmış. Üriner nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL) ve N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG) renal hasar belirteçleri olarak ölçülmüş ve plazma kolistin konsantrasyonları hesaplanmış. Nefrotoksisite, kolistin-askorbik asit grubu ve kolistin grubunda sırasıyla % 53.8 (7/13) ve % 60.0 (9/15) oranlarında gelişmiş olup ($p=0.95$), RİFLE evrelerine göre de anlamlı bir farklılık saptanmamış. Ayrıca her iki grupta NAG ve NGAL'in üriner atılım miktarı ile plazma kolistin düzeyleri arasında da belirgin bir farklılık saptanmamış. Hastaların klinik ve mikrobiyolojik sonuçları ve mortalite oranları benzer bulunmuş. Bu ön çalışma, askorbik asitin intravenöz kolistin alan hastalar için nefroprotektif bir etki sağlamadığını öne sürmüştür (96). Bizim çalışmamızda ise kolistin alan hastalar ile kolistin+ C vitamini alanlar arasında nefrotoksisite gelişme oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamışken, sadece kolistin alan hastalarda sıklıkla ileri evre ABH geliştiği, kolistin+ C vitamini alan hastalarda ise sıklıkla evre 1 ve evre 2 düzeyinde ABH geliştiği belirlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda kullandığımız KDIGO evreleme kriterleri ile bu çalışmada kullanılan RİFLE evrelemesi büyük oranda benzer olduğu için, çalışmalardaki farklı sonuçların farklı evreleme kriteri kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmemektedir. Çalışmanın yetersiz hasta sayısı (28) ile yapılmış olması bu sonuca yol açmış olabilir. Yine çalışmamızda C vitamini alan hastalar almayanlara göre daha ileri yaşta olup, bazal BUN değerleri daha yüksekti ve sıklıkla YBÜ'nde takip edilmekteydi. Nefrotoksisite gelişim oranları arasında anlamlı bir farklılığın bulunmaması, bu faktörler açısından dengeli bir dağılım olmamasından da kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda genel mortalite oranı %42,7 iken nefrotoksisite gelişen hasta grubunda mortalite %70,7 oranındaydı ($p<0,05$). İleri yaş ve infeksiyon odağının

akciğer olması da mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak bulunmuştur. Kolistinin akciğer dokusuna penetrasyonunun kısıtlı olması bu sonuca yol açmış olabilir. Yoğun bakım ünitesinde yatan ve VİP nedeniyle kolistin kullanımı olan hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada da benzer şekilde ABH gelişen grupta mortalite anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (%80 vs %36; $p=0,006$) olup, nefrotoksisite gelişiminin yoğun bakım ünitesinde kalış süresini uzamakta ve mortaliteyi artırmakta olduğu tespit edilmiştir (97).

Sonuç olarak, kolistin günümüzde çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde zorunlu olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Ancak, kullanımı ciddi oranda nefrotoksik yan etki gelişimine yol açmaktadır. Bu toksik etkiyi azaltmak için beraberinde C vitamini kullanımı özellikle riskli hastalarda fayda sağlayabilir. Bu konuda daha çok sayıda prospektif, randomize kontrollü insan ve hayvan çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Usluer G. 21.Yüzyılda hastane enfeksiyonları: neredeyiz? Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Sayısı 2010;3(1):1-4.
2. Boisson M, Gregoire N,Couet W,Mımoz O. Colistin in critically ill patients. Minerva Anestesiologica 2013;79:200-208.
3. Öncül O. Kolistin: endikasyon ve klinik kullanımı, ANKEM Derg 2012;26(Ek 2):12-8.
4. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006;10:27.
5. Jacob JT, Klein E, Laxminarayan R . Vital signs: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62(9):165.
6. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation, Int J Antimicrob Agents 2005;26(6):504-7.
7. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin, BMC Infect Dis 2005;5(1):1.
8. Pogue JM, Lee J, Marchaim D et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system, Clin Infect Dis 2011;53(9):879-84.
9. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital, Antimicrob Agents Chemother 2010;54(10):4503-5.
10. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity, Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):434-8.
11. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity, J Infect 2011;62(2):187-90.
12. Ko H, Jeon M, Choo E et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin, Nephron Clin Pract 2011;117(3):284-8.

13. Niki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1119–24.
14. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4044-9.
15. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:452-9.
16. Ghlissi Z, Hakim A, Sila A, et al. Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model. *Environ Toxicol Pharmacol* 2014;37: 960-6.
17. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of the multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005;40(9):1333-1341
18. Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:50-4
- 19- Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Gaubert MR, Rolain JM. Colistin: An Update on the Antibiotic of the 21st Century. *Nov 09, 2012 Expert Rev Anti Infect. Ther.* 2012;10(8):917-934
20. Roger L Nation, Jian Li, Otto Cars, William Couet, Michael N Dudley, Keith S Kaye, Johan W Mouton, David L Paterson, Vincent H Tam, Ursula Theuretzbacher, Brian T Tsuji, John D Turnidge. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infectious Diseases* 2015;15:225-34
21. Kaye KS, Pogue PM, Kaye D. Polymyxins (polymyxin B and colistin). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier;2015. p.550-6.
22. Phillip J.Bergen, Cornelia B. Landersdorfer, Jing Zhang, Miao Zhao, Hee Ji Lee, Roger L. Nation and Jian Li. *Diagnosis Microbiology and Infectious Disease* 2012;74: 213-23.
23. Li J, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolate from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:4907-10.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2017. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 27th ed. CLSI document M100-S27. CLSI, Wayne, PA.
25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters.

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_50_Breakpoint_Table_01.pdf. 2017;7.1.

26. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing strategies for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3284-3294.
27. Li J, Nation RL. Defining the dosage units for colistin methanesulfonate: urgent need for international harmonization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:4231-4232.
28. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting, *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):30-9.
29. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(8):3430-6.
30. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2005;41(5):754-7.
31. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrobial Chemother*. 2006;57:306-311.
32. Lu Q, Luo R, Bodin L. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated-pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012;117:1335-1347.
33. Owen RJ, Li J, Nation RL. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:473-477.
34. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1206-1215.
35. Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, et al. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamics activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55: 5134-5142.
36. Poudyal A, Howden BP, Bell JM, et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1311-1318.
37. Bergen PJ, Li J, Nation RL et al. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:636-642.

38. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3).
39. <http://www.sanfordguide.com> (21.09.2017)
40. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients, *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(2):194-9.
41. Levin AS, Barone AA, Penco J et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1008-11.
42. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases, *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(6):537-40.
43. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2732-4.
44. Lin KH, Chuang YC, Lee SH, Yu WL. In vitro synergistic antimicrobial effect of imipenem and colistin against an isolate of multidrug-resistant *Enterobacter cloacae*, *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(4):317-22.
45. Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(3):117-20.
46. Gordon NC, Png K, Wareham DW. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin–colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(12): 5316-22.
47. Batirel A, Balkan II et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;33(8):1311-22.
48. G. De Pascale, A. Pommpucci, R. Maviglia, Spanu T, Bello G, Mangiola A, Scoppettuolo G, Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intrathecal and intravenous colistin. *Minerva Anestesiologica* 2010;76:957-60
49. Fiaccadori E, et al. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):296-306
50. Tran TB. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):592-597.

51. Kaye S. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):949–962. doi: 10.1002/phar.1636
52. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2015 (<http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/>)
53. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM, Olaitan AO. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48:583.
54. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2946.
55. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:161.
56. McGann P, Snesrud E, Maybank R, et al. *Escherichia coli* Harboring mcr-1 and blaCTX-M on a Novel IncF Plasmid: First Report of mcr-1 in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:4420.
57. Poirel L, Kieffer N, Brink A, et al. Genetic Features of MCR-1-Producing Colistin-Resistant *Escherichia coli* Isolates in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:4394.
58. Doumith M, Godbole G, Ashton P, et al. Detection of the plasmid-mediated mcr-1 gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:2300.
59. Giacobbe DR, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case–control–control study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1106.
60. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA. Acute renal failure- definition outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:204.
61. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:31.
62. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8
63. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:538.
64. Chertow GM, Burdick E, Honour M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365.

65. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M. Minimal changes in serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 15:1597.
66. Levy MM, Macias WL, Vincent JL. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:2194.
67. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1569.
68. Schiffl H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1248.
69. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813.
70. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, et al. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:712.
71. Kallner A, Hornig D, Pellikka R. Formation of carbon dioxide from ascorbate in man. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:609.
72. Glatthaar BE, Hornig DH, Moser U. The role of ascorbic acid in carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1986; 206:357.
73. Jacob R. Vitamin C. In: *Modern nutrition in health and disease*, Shils M, Olson J, Shike M, Ross AC (Eds), Lippincott, Philadelphia 2000. p.467.
74. Bigley RH, Stankova L. Uptake and reduction of oxidized and reduced ascorbate by human leukocytes. *J Exp Med* 1974; 139:1084.
75. Schorah CJ. The transport of vitamin C and effects of disease. *Proc Nutr Soc* 1992; 51:189.
76. Rebouche CJ. Renal handling of carnitine in experimental vitamin C deficiency. *Metabolism* 1995; 44:1639.
77. Ronchetti IP, Quaglino D Jr, Bergamini G. Ascorbic acid and connective tissue. In: *Subcellular biochemistry Ascorbic acid: Biochemistry and biomedical cell biology*, Harris JR (Ed), Plenum Press, New York 1996. p.41.
78. Katsuki H. Vitamin C and nervous tissue. In: *Subcellular biochemistry Ascorbic acid: biochemistry and biomedical cell biology*, Harris JR (Ed), Plenum Press, New York 1996. p.293.
79. Horrobin DF. Ascorbic acid and prostaglandin synthesis. In: *Subcellular biochemistry Ascorbic acid: biochemistry and biomedical cell biology*, Harris JR (Ed), Plenum Press, New York 1996. p.109.

80. Millar J. The nitric oxide/ascorbate cycle: how neurones may control their own oxygen supply. *Med Hypotheses* 1995; 45:21.
81. Phe K, Shields RK, Tverdek FP, Aitken SL, Guervil DJ, Lam WM, Musgrove RJ, Luce AM, Tam VH. Predicting the risk of nephrotoxicity in patients receiving colistimethate sodium: a multicentre, retrospective, cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Dec;71(12):3585-3587.
82. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(4):318-20.
83. Mert A. Kolistin toksisitesi. *Ankem Derg* 2012;26:22-6.
84. Meraz-Muñoz A, Gomez-Ruiz I, Correa-Rotter R, Ramirez-Sandoval JC. Chronic kidney disease after acute kidney injury associated with intravenous colistin use in survivors of severe infections: A comparative cohort study. *J Crit Care.* 2017 Nov 15;44:244-248.
85. Ozkan G, Ulusoy S, Gazioglu S, Cansız M, Kaynar K, Arı D. 2012. Rhabdomyolysis and severe muscle weakness secondary to colistin therapy. *Ren. Fail.* 34:926–929.
86. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Alkanat M, Mungan S. 2013. How Does Colistin-Induced Nephropathy Develop and Can It Be Treated? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57: 3463–3469.
87. Ambali S, Akanbi D, Igbokwe N, Shittu M, Kawu M, Ayo J. Evaluation of subchronic chlorpyrifos poisoning on hematological and serum biochemical changes in mice and protective effect of vitamin C. *J Toxicol Sci.* 2007 May;32(2):111-20
88. Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ, Schellenberg GD, Heagerty PJ, Hatsukami TS, Furlong CE. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Aug 1;22(8):1329-33.
89. Ulker S, McMaster D, McKeown PP, Bayraktutan U. Antioxidant vitamins C and E ameliorate hyperglycaemia-induced oxidative stress in coronary endothelial cells. *Diabetes Obes Metab.* 2004 Nov;6(6):442-51.
90. Kaufmann PA, Gnechi-Ruscione T, di Terlizzi M, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation.* 2000 Sep 12;102(11):1233-8.
91. Ajith TA, Usha S, Nivitha V. Ascorbic acid and alpha-tocopherol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: a comparative study. *Clin Chim Acta.* 2007 Jan;375(1-2):82- 6.
92. Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res.* 2000 Apr;41(4):405-11.

93. Abraham P. Vitamin C may be beneficial in the prevention of paracetamol- induced renal damage. Clin Exp Nephrol (2005) 9: 24-30.
94. Muralikrishnan G, Amanullah S, Basha MI, Boopalan S, Vijayakumar S, Shakeel F. Effect of Vitamin C on Lipidperoxidation and Anioxidant Status in Tamoxifen – Treated Breast Cancer Patients. Chemotherapy. 2010 Aug13; 56 (4): 298-302.
95. Liu Y, Dai C, Gao R, Li J. Ascorbic acid protects against colistin sulfate-induced neurotoxicity in PC12 cells. Toxicology Mechanisms and Methods. 2013 Oct;23(8):584-90.
96. Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, Nation RL, Li J, Thamlikitkul V. Preliminary Clinical Study of the Effect of Ascorbic Acid on Colistin Associated Nephrotoxicity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015; 59(6): 3224-3232.
97. Arslan Zİ, Özbudak E, Türkyılmaz N, Cesur S, Alparslan V, Mirhanoğulları FA, Baykara ZN, Toker K, Solak M. Yoğun Bakım Ünitesinde Kolistin Kullanımının Nefrotoksisite ve Mortalite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2015;13(1):21-4.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Çiğdem Moroğlu

1988 Ankara’da doğdum.

1994-2002 Ankara Yenimahalle Şentepe İlköğretim Okulu’nda,

2002-2006 Ankara Yenimahalle Şentepe Lisesi’nde,

2006-2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde eğitimhayatımı tamamladım.

2012 Sivas Gürün Devlet Hastanesi Acil Servisi’nde 2 ay süre ile pratisyen hekim olarak mecburi hizmetimi yaptım,

2013 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği’nde asistanlık eğitimime başladım,

2014-2018 SBÜ Okmeydanı SUAM Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği’nde asistanlık eğitimimi tamamladım.

İletişim:

e-posta adresi: cigdem.demircan@hotmail.com

Telefon: 05425349880

