

Yoğun Bakım Hastalarında Kolistin Nefrotoksitesinin Değerlendirilmesi**Evaluation of Colistin Nephrotoxicity in Intensive Care Diseases of Patients**Fatma Kaplan Efe¹, Fatma Ayerden Ebinç², Serdar Karakaya¹, İbrahim Karadağ¹, Murat Eser¹, Oktay Ünsal¹, Aysun Aybal Kutlugün², Esin Beyan¹¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Ankara, Türkiye²Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji, Ankara, Türkiye**Özet****GİRİŞ ve AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, Kolistin verilen hastalarda nefrotoksosite gelişiminin ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.**GEREÇ ve YÖNTEM:** Kolistin verilen 51 hasta nefrotoksiste gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar, demografik özellikler ve laboratuvar verileri yönünden karşılaştırıldı.**BULGULAR:** Hastaların %64,7'sinde kolistine bağlı nefrotoksosite saptandı. Nefrotoksosite gelişen hastaların ölüm oranı daha yüksek bulundu (p: 0,01).**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Yoğun bakım hastalarında kolistin nefrotoksitesine dikkat edilmelidir.**Abstract****INTRODUCTION:** Evaluation of the development of nephrotoxicity and the factors affecting it in patients treated with colistin therapy**METHODS:** 51 patients who received colistin treatment were divided into two groups as nephrotoxicity developing and non-developing. Demographic and laboratory data between the groups were compared.**RESULTS:** Colistin induced nephrotoxicity was detected in 64.7% of the patients. Patients who developed nephrotoxicity had a higher mortality rate (p: 0.01).**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Nephrotoxicity of colistin should be noted in ICU patients.**Anahtar Kelimeler:** Kolistin, nefrotoksosite, yoğun bakım**Keywords:** Colistin, nephrotoxicity, intensive care unit**GİRİŞ**

Son yıllarda çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren Gr (-) bakterilerde artış görülmesi, bu mikroorganizmaların tedavisinde etkili olan polimiksin grubu antibiyotiklerin tekrar klinik kullanıma girmesine neden olmuştur (1-3). Kolistin antibakterisidal etkisini MDR Gr (-) bakterilerin membranlarının dış yüzeyinde bulunan lipopolisakkarid ve lipoproteinlere bağlanarak göstermektedir. Bu bağlanma sonucu membran lipidlerinde yer alan fosfat gruplarının yerine geçerek membran harabiyeti oluşturmaktadır. Bu harabiyet hücre içi içeriğin kaçmasına ve sonuçta bakterilerin ölmesine yol açmaktadır. Hücre membranı üzerine olan deterjan etki, kolistinin oldukça etkin bir antibiyotik olmasını ve direnç gelişiminin önlenmesini sağlamaktadır. Ancak bu etkinin aynı zamanda böbrekler üzerinde toksisiteye sebep olduğu düşünülmektedir. Nefrotoksosite mekanizması tam olarak anlaşılmasa da

polimiksin grubu antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerine benzediği düşünülmektedir. Buna göre renal tubüler hücrelerin membran yapısında oluşan değişim permeabilite artışına ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Sonuçta renal tubüler hücrelerde hasarlanma gelişmektedir (4-5).

Günümüzde kolistinin tekrar kullanılması nefrotoksosite açısından yeni değerlendirmeleri de beraberinde getirmiştir. Yoğun bakım hastalarını kapsayan geriye dönük çalışmalarda nefrotoksosite oranları %20-50 gibi geniş bir aralıkta yer almaktadır. Bu sonuçların alınmasında hasta populasyon farklılığı, doz miktarındaki ve uygulama yolundaki farklılıklar, nefrotoksosite için ek risk faktörlerinin varlığı gibi pek çok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir (4,6-7). Bu çalışmanın amacı, yoğun bakımda takip edilen hastaların verilerinin geriye dönük olarak değerlendirilerek kolistin nefrotoksosite oranları ve kolistin nefrotoksitesinde etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesidir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, hastanemiz ikinci basamak yoğun bakımında altı aylık dönemde takip edilerek kolistin tedavisi alan hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenmesi sonucu yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaşından büyük, medikal ya da cerrahi sebeplerden yoğun bakımda takip edilen, en az 48 saat kolistin tedavisi alan hastalar alınmıştır. Çalışmaya gebe, hemodiyaliz tedavisi alan, kolistin tedavisi öncesinde akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar alınmamıştır. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ek hastalık (hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı) varlığı, APACHE II skorları, eşlik eden nefrotoksik ilaç kullanımları (kontrast madde, vankomisin, aminoglikozid, amfoterisin, steroid dışı antiinflamatuvar ilaç (NSAİ), diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ya da anjiyotensin 2 reseptör blokleri (ARB) kullanımı), pozitif inotrop ihtiyacı, enfeksiyon bilgileri, günlük ve kümülatif kolistin dozları, kolistin tedavi süreleri, bazal ve nefrotoksisite saptandığındaki kreatinin düzeyleri kaydedilmiştir. Hastaların kreatinin düzeyleri Jaffe yöntemi ile belirlenmiştir. Kolistin nefrotoksisite tanımlaması ve sınıflaması Rife kriterlerine uygun olarak yapılmıştır (8). Çalışmaya alınan hastaların dört haftalık ve üç aylık bilgilerine ulaşılamadığından, hastalar sadece akut derecelerde nefrotoksisiteye (risk, injury ve failure) göre değerlendirilmiştir. Hastaların kolistin tedavi dozu: eGFR >50 ml/dk 4,5 MU/12 saat, GFR 20-50ml/dk olanlarda 4,5 MU/24 saat, eGFR<20 ml/dk olanlarda 4,5 MU/48 saat olarak ayarlanmıştır (9).

İstatiksel işlemler için SPSS 15 programı (SPSS INC, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular, ortalama \pm standart sapma veya yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında sürekli ve kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında sırasıyla Mann Whitney U ve ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yoğun bakımda takip edilerek kolistin tedavisi verilen 51 hasta dahil edildi. Bu hastaların 33'ünde (%64,7) kolistine bağlı

nefrotoksisite saptandı. Nefrotoksisite tespit edilen 33 hastanın 17'sinde (%51,5) risk, 13'ünde (%25,5) injury, 3'ünde (%9,1) failure düzeyinde akut hasarlanma tespit edildi. Hastalar, kolistin tedavisine bağlı nefrotoksisite gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı varlığı, APACHE skorlaması, bazal kreatinin ve eGFR düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak nefrotoksisite gelişen grubun yaş ortalaması nefrotoksisite gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (74,4 \pm 11,3 vs. 65,5 \pm 19,4; $p:0,042$). Nefrotoksisite gelişen grupta pozitif inotrop desteği alanların oranının daha yüksek olduğu tespit edildi (%66,7 vs. %33,3; $p:0,038$). Buna karşın iki grup arasında prokalsitonin ve CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kolistin tedavisinin uygulanan doz miktarı ve süresi her iki grupta benzerdi. Eşlik eden nefrotoksik ilaç kullanımı değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık saptanmadı. Nefrotoksisite gelişen hastalardaki ölüm oranının, gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu tespit edildi Bulgular Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Kolistin tedavisine bağlı nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında verilerin karşılaştırılması

	Nefrotoksisite gelişen (N:33)	Nefrotoksisite gelişmeyen (N:18)	P
Cinsiyet (K/E)	17/16	8/10	0,771
Yaş (yıl)	74,4 \pm 11,3	65,5 \pm 19,4	0,147
Diabetes Mellitus (%)	18,2	44,1	0,057
Hipertansiyon (%)	33,3	27,8	0,760
Kalp yetmezliği (%)	21,2	11,1	0,464
Kronik böbrek hastalığı (%)	18,2	38,9	0,177
APACHE II	24,2 \pm 5,7	24,6 \pm 6,2	0,929

Bazal kreatinin (mg/dl)	1,68±1,37	1,01±0,61	0,051
Nefrotoksik ajan kullanımı (%)	78,8	88,9	0,464
CRP (mg/dl)	12,8±7,2	11,9±8,7	0,608
Prokalsitonin (ng/ml)	6,8±25,0	7,2±18,2	0,496
Kümülatif kolistin dozu (MU)	3599±1854	2619±1688	0,062
Kolistin süresi (gün)	12,5±5,8	9,9±5,7	0,136
İnotrop ilaç kullanımı (%)	66,7	33,3	0,038
Ölüm oranı (%)	90,9	55,6	0,01

TARTIŞMA

Günümüzde yoğun bakım hastalarında kolistin tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak kolistin ile ilgili olumsuzlukların en başında nefrotoksisite yer almaktadır. Özellikle ilk dönemde yapılan çalışmalarda yüksek oranda kolistin nefrotoksisitesi tespit edilmiştir. Ancak son dönemdeki çalışmalarda nefrotoksisite oranları %20 ile %50 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (1,4,6-7). Çalışmamızda ise, bu oran %64,7 gibi oldukça yüksek değerde bulunmuştur. Kolistin nefrotoksisite oranlarının bu kadar farklı olmasında pek çok etken rol oynamaktadır. Bunların başında farklı hasta popülasyonlarında çalışmaların yapılması etkili olabilir. Özellikle yoğun bakım hastalarının vital değerlerinde mevcut olan değişiklikler önemli olabilir. Ayrıca hastalara eşlik eden enfeksiyonlar, ko-morbid durumlar ve çalışmalarda nefrotoksisitenin farklı tanımlanması da değişik oranların elde edilmesine yol açmış olabilir (10-16). Akut böbrek hasarlanması tespitinde Rife kriterlerinin kullanılması daha sensitif ve spesifik olunmasını sağlamaktadır (3). Literatürdeki kolistin çalışmalarında Rife tanımlanması sadece iki-üç çalışmada kullanılmıştır. Bu çalışmalarda yüksek nefrotoksisite oranları gözlenmiştir (3,10,12,17). Bu nedenle çalışmamızda izlenen yüksek nefrotoksisite oranında akut böbrek

yetmezliğinin Rife skorlaması ile tanımlanması etkili olabilir. Ayrıca pozitif inotrop ihtiyacının ve APACHE skorlamasının yüksek olduğu hasta grubunun çalışmaya alınması nefrotoksisite oranını yükseltmiş olabilir. Bazı çalışmalarda 14 günden uzun süreli kolistin tedavisinin nefrotoksisite artışında etkili olduğu görülmüştür (12). Ancak çalışmamızda ortalama tedavi süresinin 12 gün olduğu düşünüldüğünde bu görüş pek geçerli olmamaktadır.

Literatürde kolistin ve ek nefrotoksik ilaç (aminoglikozid, vankomisin, kontrast madde, renin anjiyotensin sistem blokörleri, diüretikler, NSAİ) birlikteliği değerlendirildiğinde tartışılabilir sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle diüretik ve NSAİ kullanımı kolistin nefrotoksik etkisinde artış yapabilmektedir (3,4,17-19). Genel kanı, eşlik eden diğer nefrotoksik ilaç varlığının kolistin nefrotoksisitesini artıracağı yönündedir (4). Ancak çalışmamızda beklenilen aksine diğer nefrotoksik ajanların varlığının kolistin nefrotoksisitesi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızda yer alan hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

İleri yaşın kolistin nefrotoksisitesinde risk faktörü olup olmayacağı ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Genç yaş grubu hastaların dahil edildiği çalışmalarda kolistin nefrotoksisitesi ile yaş arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (3). Ancak ileri yaş grubu hastaların yer aldığı çalışmalarda yaşlı hastalarda nefrotoksisite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Çalışmamızda nefrotoksisite gelişen grupta yaş ortalaması gelişmeyen gruba göre daha yüksek olmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Özellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşük bireylerde doz ayarlamasının önem taşıdığı bilinmektedir. Kolistin dozunun ayarlanmasında GFH mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve bu hastalar kolistin tedavisi başlandıktan sonra daha yakın takip edilmelidir. Kronik böbrek hastalarında da sıklıkla kolistin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (3,4). Ancak kolistine bağlı nefrotoksisitenin değerlendirildiği çalışmalarda genellikle bazal kreatinini normal olan hastalar alınmıştır. Bu çalışmada ise hastaların %25,5'inde kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır. Ancak

nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplarda KBH varlığı değerlendirildiğinde farklılık gözlenmemiştir. Doz ayarlamasına dikkat edilerek kronik böbrek hastalarına da kolistin kullanımı güvenli şekilde verilebilir.

Bu çalışmada hastalara verilen kümülatif kolistin dozu istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte nefrotoksisite gelişen grupta daha yüksek tespit edilmiştir. Benzer şekilde ortalama tedavi süresi de bu grupta daha yüksek bulunmuştur. Literatürde kolistin dozu ile nefrotoksisite gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uzun tedavi süreleri de nefrotoksisite gelişimini artırmaktadır. Bu nedenle uzun süreli ve yüksek doz alan hastalarda daha yakın takip yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada doz ve tedavi süresi ile nefrotoksisite gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık elde edilememesi hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Yoğun bakım hastalarında akut böbrek hasarı mortaliteyi artırmaktadır. Bu çalışmada da kısa süreli takip olmasına rağmen ölen hastaların %75'inde kolistine bağlı nefrotoksisite gelişmiş olduğu tespit edilmiştir.

Hasta sayısının azlığı, yaşayan hastaların uzun süreli takip verilerinin olmaması, kontrol grubunun yokluğu ve retrospektif olması bu çalışmanın zayıf noktalarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, özellikle yoğun bakım hastalarında sıklıkla ihtiyaç duyulan kolistin tedavisine bağlı nefrotoksisite gelişme oranı yüksektir. Kolistin tedavisi alan hastaların bazal ve tedavi süresince böbrek fonksiyonlarının dikkate alınması ve buna göre uygun doz ayarlamasının yapılması kolistine bağlı nefrotoksisite gelişmesini ve mortaliteyi azaltabilir.

REFERENCES

1. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005 May 1;40(9):1333-41.
2. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Aug;10(8):917-34.
3. Pike M, Saltiel E. Colistin and polymyxin-induced nephrotoxicity: focus on literature utilizing the RIFLE classification scheme of acute kidney injury. *J Pharm Pract*. 2014 Dec;27(6):554-61.
4. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2011 Dec;31(12):1257-64.
5. Berg JR, Spilker CM, Lewis SA. Effects of polymyxin B on mammalian urinary bladder. *J Membr Biol*. 1996 Nov;154(2):119-30.
6. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1724-8.
7. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Apr;43(4):349-52.
8. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, Raponi G, Vitale M, Pietropaoli P, Antonelli M. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013 Aug 14;17(4)
9. Dewan A, Shoukat M. Evaluation of risk of nephrotoxicity with high dose, extended-interval colistin administration. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Jul;18(7):427-30.
10. Garzotto F, Piccini P, Cruz D, Gramaticopolo S, Dal Santo M, Aneloni G, Kim JC, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C; NEFROINT investigation group. RIFLE-based data collection/management system applied to a prospective cohort multicenter Italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Blood Purif*. 2011;31(1-3):159-71.
11. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Mar;35(3):297-300.
12. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1724-8.
13. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect*. 2011 Feb;62(2):187-90.
14. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4503-5.
15. Sabuda DM, Laupland K, Pitout J, Dalton B, Rabin H, Louie T, Conly J. Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Infect Dis Med*

- Microbiol. 2008 Nov;19(6):413-8.
16. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis.* 2009Dec;22(6):535-43.
 17. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, Lephart P, Kaye KS. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis.* 2011 Nov;53(9):879-84.
 18. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(5):538-46.