

Geriatrik ve non-geriatrik yoğun bakım hastalarında kolistin ilişkili nefrotoksisite: Retrospektif kohort çalışması*

Yeşim Şerife Bayraktar¹, İpek Duman², Ateş Duman¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya

Öz

Amaç: Kolistin (kolistimetat sodyum) son yıllarda çoklu ilaç direnci gösteren gram negatif bakterilerin oluşturduğu nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Kolistin kullanımı sonucu gelişen ciddi advers etkiler arasında nefrotoksisite önemli bir yer tutar. Geriatrik hastalarda kolistin ve nefrotoksisite ilişkisine yönelik çalışmalar kısıtlıdır. Amacımız Yoğun Bakım Ünitesinde *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu nedeniyle kolistin tedavisi alan geriatrik (≥ 65 yaş) ve nongeriatrik (< 65 yaş) hastalar arasında akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimi ile demografik veriler, laboratuvar ve klinik fizyolojik parametreler açısından farklılıkları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hastaların akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) skorları, diyabetes mellitus, vücut kitle indeksi (VKİ), yatış süresi ve nedenleri kaydedildi. Başlangıç ve tedavi sırasındaki en yüksek üre, kreatinin, albümin değerleri ile glomerüler filtrasyon hızları (GFR) değerlendirmeye alındı. Nefrotoksisite riski taşıyan ek ajan alıp almadığı da araştırıldı. Akut böbrek yetmezliği kriteri olarak renal replasman ihtiyacı alındı. Renal replasman tedavisi, vazopresör ilaç kullanımı ve mortalite sıklığı da kaydedildi. Gruplar arasındaki klinik ve laboratuvar verilere ilişkin farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Geriatrik hastalarda ABY görülme sıklığı, diyabetes mellitus tanısı, APACHE II skoru, VKİ, başlangıç GFR değerleri ve kolistin sonrası en düşük GFR değerleri ile en düşük albümin değerleri nongeriatrik hastalara göre anlamlıydı. Gruplar arasında mortalite, hipertansiyon, septik şok, vazopresör kullanımı ve potasyum seviyelerinde fark yoktu.

Sonuç: *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunda kolistin kullanılan geriatrik yoğun bakım hastalarında ABY sık gelişmektedir. Geriatrik hastalarda APACHE II skorlarının, VKİ'lerinin, diyabet, ABY ve renal replasman sıklığının nongeriatrik hastalara oranla daha yüksek olmasına karşın yaş grupları arasında mortalite farkı yoktur.

Anahtar Kelimeler: geriatrik, kolistin, nefrotoksisite, yoğun bakım

Abstract

Objective: In recent years colistin (colistimethat sodium) is used to treat nosocomial infections caused by Gram-negative bacteria showing multi-drug resistance. Nephrotoxicity is an important adverse effect resulting from the use of colistin. Studies on colistine and nephrotoxicity in geriatric patients are limited. Our aim was to evaluate the development of acute renal failure (ARF) and demographic data in terms of laboratory and clinical parameters in geriatric (≥ 65 years) and nongeriatric (< 65 years) patients who received colistin therapy due to *Acinetobacter baumannii* infection in the Intensive Care Unit.

Material and Methods: The results of the patients acute physiology and chronic health assessment (APACHE II) scores, diabetes mellitus, body mass index (BMI), reasons and duration of hospitalization were recorded. The initial and highest urea, creatinine, albumin values and glomerular filtration rates (GFR) were evaluated. The use of additional agents with risk of nephrotoxicity was also investigated. Need for renal replacement was considered as criteria for acute renal failure. Renal replacement therapy, vasopressor drug use and mortality were also recorded. Differences in clinical and laboratory data between the groups were statistically evaluated. $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: The prevalence of ARF in geriatric patients, diagnosis of diabetes mellitus, APACHE II scores, BMI, initial GFR values, the lowest GFR values after colistin and the lowest albumin values were significant in geriatric patients. There was no difference between the groups in terms of mortality, hypertension, septic shock, vasopressor use and potassium levels.

Conclusion: Geriatric critical care patients who use colistin for *Acinetobacter baumannii* infection frequently develop ARF. Although APACHE II scores, BMI, diabetes, ABY and renal replacement frequency were higher in geriatric patients compared to non-geriatric patients, there was no difference in mortality between age groups.

Key words: geriatric, colistin, nephrotoxicity, critical care

Genel Tıp Derg 2018;28(4):141-145

Alınan: 21.06.2018 / 26.06.2018 / Yayınlanma: 20.12.2018

Yazışma adresi: Yeşim Şerife Bayraktar, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Konya

E-posta: yesimbayraktar1983@hotmail.com

Giriş

Kolistin (kolistimetat sodyum) polimiksin grubu antimikrobiyal bir ajandır. Kolistin 1940'lı yıllarda keşfedilmiş olmasına rağmen 1958 yılında kullanıma girmiştir. Yüksek oranlarda nefrotoksisite bildirilmeye başlamasıyla kullanımına 1970'li yıllarda ara verilmiştir. Gram negatif bakterilere karşı giderek artan çoklu ilaç direnci (ÇİD) nedeniyle son yıllarda zorunlu olarak kullanımı artmıştır (1). *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia* gibi ÇİD gösteren gram negatif bakterilerin oluşturduğu nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde intravenöz ve inhalasyon yolu ile kullanılır (1-3).

Kolistin kullanımına bağlı nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi ciddi advers etkiler görülebilmektedir. Kolistin kullanımını sonucu gelişen nefrotoksisite yoğun bakım hastalarında %1 ile %6 arasında bildirilmektedir (3-6).

Gram negatif nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde polimiksinlerin etkinlik ve güvenirliliği birçok çalışmada araştırılmıştır (7-9). Yaşlı hastalarda kolistin ve nefrotoksisite ilişkisine yönelik çalışmalar ise daha kısıtlıdır. Bazı araştırmalarda ileri yaş akut böbrek yetmezliği (ABY) için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (10-13). Bu çalışmada amacımız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu nedeniyle kolistin tedavisi almış geriatrik (≥ 65 yaş) ve nongeriatrik (< 65 yaş) hastalar arasında demografik veriler ve risk değerlendirmesinde yer alan laboratuvar ve klinik fizyolojik parametreler açısından farklılıkları tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (2018-96) onay alındıktan sonra retrospektif kohort olarak 9 yataklı Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yapıldı. Araştırmaya 1 Ekim 2016 ile 1 Şubat 2018 tarihleri arasında YBÜ'de 18 yaşından büyük ve en az 72 saat intravenöz kolistin tedavisi gören hastalar dahil edildi. Önceden bilinen böbrek yetmezliği için hemodiyaliz tedavisi gören, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve malignite tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gebeler ve 72 saatten az kolistin tedavisi alan hastalar da değerlendirmeye alınmadı. Hastalar yattığı süre içinde bir defadan fazla minimum 72 saat kolistin tedavisi aldıy-

sa sadece ilk kolistin tedavileri çalışmada değerlendirildi.

Hastalar medikal kayıtlardan retrospektif olarak tarandı. Demografik veriler, yaş ve cinsiyetin yanı sıra daha önceki yayınlarda bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış olan (14-15) "akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi" (APACHE II) skorları,

yandaş hastalıklar, diyabetes mellitus, vücut kitle indeksi (VKİ), yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış süresi ve yoğun bakım yatış nedeni kaydedildi. Hastaların yoğun bakıma ilk kabulündeki başlangıç değerleri ile tedavi sırasındaki en yüksek üre, kreatinin, albümin değerleri ile glomerüler filtrasyon hızları (GFR) değerlendirmeye alındı. Nefrotoksisite riski taşıyan ek ajan (nefrotoksik antimikrobiyal, loop diüretik, nonsteroidal antiinflatuar analjezik ajan, kontrast madde ve anjiyotensin konvertent enzim inhibitörü) alıp almadığı da araştırıldı. Akut böbrek yetmezliğini (ABY) belirlemek için "risk, hasar, yetmezlik, kayıp, son dönem böbrek yetmezliği" (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage renal disease, RIFLE) skorları kaydedildi. Ölüm veya hastaneden taburcu olmaları nedeniyle bazı hastaların 4. hafta ve 3. aydaki GFR değerlerine datalardan ulaşılamadığından bu hastaların RIFLE skorunun sadece akut dönemi değerlendirildi. Renal replasman tedavisi, vazopresör ilaç kullanımı ve mortalite sıklığı da kaydedildi.

Kolistin kullanılan hastalar yaşlarına göre (65 yaş ve üstü ile 65 yaş altı) iki gruba ayrılarak yukarıda yer alan alan demografik ve klinik farklılıklara göre istatistiksel değerlendirilmeye alındı.

İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Geriatrik ve nongeriatrik hastalar arasındaki klinik ve laboratuvar verilere ilişkin farklılıklar değerlendirildi. Sürekli normal dağılımlı veriler (ortalama \pm SD), t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dışı dağılımlı veriler, Mann-Whitney U-testi kullanılarak karşılaştırıldı. p değeri 0,05'in altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma tarihleri arasında YBÜ'sinde 18 yaşından büyük 672 hasta tedavi edilmişti. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu nedeniyle kolistin alan 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma kriterlerine uyan 21 hastanın 11'i (%52,3)

geriatrik hasta, 10'u (%47.6) nongeriatik hasta idi.

Yoğun bakımda yatan ve antibiyogram sonuçlarına göre diğer antibiyotiklere direnç gösteren *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu tanısı alan hastalarda kolistin 150 mg flakon (Colimycin®, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştı. Kolistin tedavisi böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalarda 2,5-5 mg/kg/gün ve 2-4 doza bölünmüş olarak (maksimum 300 mg), böbrek fonksiyonlarında bozulma görülenlerde ise serum kreatinin değerlerine göre daha düşük uygun dozlarda uygulanmıştı.

Hastaların yatış tanıları, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri benzerdi (Tablo 1). Geriatrik hastalarda akut böbrek yetmezliği görülme sıklığı, diyabetes mellitus tanısı, APACHE II skoru, VKİ, kolistin kullanımı sonrası en düşük albümin değerleri ile başlangıç GFR değerleri ve kolistin sonrası en düşük GFR değerleri nongeriatik hastalara göre anlamlı değişiklik gösterdi. Gruplar arasında mortalite, hipertansiyon, septik şok, vazopresör kullanımı ve potasyum seviyelerinde fark yoktu (Tablo 2). Kullanılan diğer nefrotoksik ilaçlar açısından da gruplar benzerdi (Tablo 3).

Tablo 1. Geriatrik ve nongeriatik hastaların demografik verileri ile yatış tanı ve süreleri.

	Geriatrik (n=11)	Nongeriatik (n=10)	P
Yatış tanısı			
Medikal	7	5	p>0,05
Travma	2	3	
Cerrahi	2	2	
Hastane yatış süresi (gün)	27,00±16,73	36,00±20,41	p>0,05
Yoğunbakım yatış süresi (gün)	25,91±16,76	34,40±19,23	p>0,05
Yaş (yıl)	73,27±7,04	37,00±13,49	p<0,05
Erkek/Kadın	9/2	6/4	p>0,05

Sonuçlar ortalama±standart sapma, sayı olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Geriatrik ve nongeriatik hastaların laboratuvar ve klinik değerlendirme sonuçları.

	Geriatrik (n=11)	Nongeriatik (n=10)	p
Başlangıç üre (mg/dL)	40,09±31,02	30,40±17,65	p>0,05
En yüksek üre (mg/dL)	215,18±82,6	174,80±105,50	p>0,05

Başlangıç Kreatinin (mg/dL)	1,00±0,66	0,60±0,31	p>0,05
En yüksek Kreatinin (mg/dL)	3,35±0,93	3,11±2,06	p>0,05
Başlangıç Albumin (g/dL)	2,83±0,57	3,33±0,79	p>0,05
En düşük Albumin	1,68±0,34	1,91±0,34*	p<0,05
Başlangıç Potasyum (mEq/L)	3,51±0,63	3,18±0,39	p>0,05
En yüksek Potasyum (mEq/L)	5,26±1,21	5,13±0,76	p>0,05
Başlangıç GFR (ml/dk)	88,30±27,20	161,90±67,97*	p<0,05
En düşük GFR (ml/dk)	19,28±6,99	50,56±42,60*	p<0,05
Diabetes Mellitus	7	3*	p<0,05
Hipertansiyon	7	7	p>0,05
Septik şok	11	10	Anlamsız
Vazopresör kullanımı	11	10	Anlamsız
VKİ>25	7	3*	p<0,05
Renal replasman oranı	6	3*	p<0,05
APACHE II skoru	23,70±8,48	18,10±9,73*	p<0,05
Mortalite oranı	8	6	p>0,05

GFR: glomerülerfiltrasyon hızı, VKİ: vücut kitle indeksi, Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi.*geriatrik gruba göre anlamlı.

Tablo 3. Geriatrik ve nongeriatik hastaların akut böbrek yetmezliği skorlaması, nefrotoksik ajan kullanımları.

	Geriatrik (n=11)	Nongeriatik (n=10)	P
RIFLE Risk Injury Failure	1 4 6	1 5 4	p>0,05
RIFLE Loss ESRD	1 2	2 1	p>0,05
Nefrotoksik ajan alımı	10	7	p>0,05
ACE inhibitörü	8	7	p>0,05
NSAİİ	6	7	p>0,05
Kontrast madde	4	3	p>0,05
Meropenem	6	7	p>0,05
Diüretik	7	7	p>0,05
Aminoglikozid	8	8	p>0,05

Sonuçlar sayı olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda kolistin kullanılan geriatrik hastalar ile nongeriatrik hastalar karşılaştırıldığında geriatrik hasta grubunda diyabet görülme sıklığı ve obezite daha fazlaydı. Geriatrik hastalarda akut böbrek hasarı ve buna bağlı hemodiyaliz ihtiyacı daha fazlaydı ancak yaş grupları arasında mortalite farkı yoktu.

Mevcut çalışmada nefrotoksisite tanısı için renal replasman gerektiren ABY tanısını esas aldık. RIFLE, ABY'ni belirlemek için glomerüler filtrasyon hızı (GFR), serum kreatinin seviyeleri ve idrar çıkışındaki değişiklikleri kullanır ve ABY'ni tespit etmekte yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip bir sınıflandırmadır (16). Çalışmamızda her iki grupta RIFLE skorları benzer şekilde yüksek bulundu ancak renal replasman gerektiren ABY sıklığı geriatrik hastalarda anlamlı derecede yüksekti. APACHE II skorlarının septik şok tanısı olan geriatrik hastalarda daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur. APACHE II halen en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. Bilindiği gibi APACHE II skoru güncel vücut ısısı, hemodinami, oksijenizasyon, kan gazı değerleri, elektrolit dengesi, hemogram ve Glasgow koma skoru verilerinin yanı sıra yaş, eşlik eden hastalıklar ve cerrahi girişimleri de risk puanlamasına dahil eder (17). En yüksek skoru 71 puan olan bu sistemde 25 puan muhtemel %50 mortaliteye işaret eder. Geriatrik hastalarımızda ortalama 23,7 puan ile %72 mortalite, nongeriatrik hastalarda ise 18,1 puan ile %60 mortalite ile karşılaştık. Beklenenden yüksek mortalite oranlarımız multiorgan yetmezliğine yol açan dirençli Acinetobacter enfeksiyonuna bağlı olmuş olabilir. Her iki grupta mortalite oranlarının benzer olması da bu görüşü desteklemektedir.

Kolistine bağlı gelişen nefrotoksisite ile ilgili çeşitli risk faktörleri birçok araştırmada dökümanite edilmiştir. İleri yaş ve yüksek APACHE skoru, kolistin ilişkili nefrotoksisite gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak önerilmiştir. Bazı çalışmalar yaş ile kolistin nefrotoksisitesi arasında ilişki bulmamıştır (15,18). Pogue ve ark. tarafından yapılan 54 olguyu kapsayan bir kohort çalışmasında %43 oranında nefrotoksisite gelişmiştir.

Araştırmacılar nefrotoksisite gelişen hastaların yaş ortalamalarında bir fark olmadığını ancak günlük daha yüksek dozda kolistin kullanıldığını belirlemişlerdir. Bunun yanı

sıra birlikte rifampin ve diğer nefrotoksik ilaçların kullanılmasının da ek risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Pogue ve arkadaşlarının çalışmasında 3-4,9 mg/kg/gün kolistin kullananların nefrotoksisite oranı %30 iken, >5/ mg/kg/gün kullananların ise %70 olarak bulunmuştur (18). Mevcut çalışmada günlük kolistin dozu <5mg/kg olmasına rağmen genel nefrotoksisite %42,85, geriatrik hastalarda %54,54, nongeriatrik hastalarda ise bu oran %30 olarak bulundu ve yaş gruplarımız arasında renal replasman gereken ABY gelişmesinde anlamlı fark mevcuttu. Bazı çalışmalarda ise, ileri yaş nefrotoksisite için bağımsız risk faktörü kabul edilmektedir (10,11,19,20). Artmış yaşla birlikte hastaların sahip olduğu yandaş hastalıklar ve yaşa bağlı böbrek fonksiyonlarındaki bozulma bunun nedeni olabilir. Phe ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada 121 kolistin ve 104 polimiksin B kullanılan hasta nefrotoksisite açısından kıyaslanmıştır (20). Kolistin, polimiksin B'ye oranla daha nefrotoksik bulunurken, ileri yaş, tedavi süresi, ideal kiloya göre günlük doz önemli bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde Özkarakaş ve arkadaşları da yaş bağımsız prediktör faktör olarak bulmuşlardır (14). Omrani ve arkadaşları da intravenöz kolistin kullanımı sonucu gelişen nefrotoksisitede ileri yaş, bazal albümin düzeyi düşüklüğü ve yoğun bakım yatışımı risk faktörleri olarak belirtmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda geriatrik ve nongeriatrik grup arasında başlangıç albümin düzeyleri arasında fark bulunmazken, kolistin kullanımı sonrası geriatrik hastalarda daha düşük albümin düzeyi saptandı. Yoğun bakım tedavisi sırasında hastalarımızın albümin seviyelerini sürekli kontrol altında tutmaya çalışmamıza ve gerektiğinde replasman yapılmış olmasına rağmen her iki grupta da albümin düzeyinde azalma gözlemledik. İki veya daha fazla nefrotoksik ajanın kolistin ile beraber kullanımının nefrotoksisite sıklığını artırdığı belirtilmektedir (18, 21). Birçok çalışmada da kolistin ile beraber diüretik, ACE inhibitörü, aminoglikozid antibiyotikler, kontrast madde, meropenem, rifampin, nonsteroid antiinflamatuvar ajan ve vazopressörlerin kullanımının nefrotoksik olduğu öne sürülmüştür (11,13,15, 21). Bizim çalışmamızda kolistin ile beraber nefrotoksik ajan kullanımı her iki hasta grubunda benzerdi. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören iki hasta grubunda noradrenalin, dopamin ve adrenalin gibi vazopresör kullanım oranlarında da fark saptayamadık.

Türkiye'de yakın tarihte yayınlanan 1556 olguyu kapsayan

çok merkezli bir çalışmada gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsis olgularında kolistin direncinde son yıllarda büyük artışlar kaydedildiği bildirilmiştir (7). Klebsiella pneumoniae'nın kolistin direnci 2013 yılında %6 iken 2015 yılında %16 ya kadar yükseldiği saptanmıştır. Aynı çalışma Acinetobacter baumannii bakteriyemisinde %58 mortalite bildirmektedir. Bizim genel mortalitemiz ise %66,66 olarak gerçekleşti. Sonuç olarak, Acinetobacter baumannii enfeksiyonunda ÇİD nedeniyle intravenöz kolistin kullanılan ileri yaştaki (≥65 yaş) yoğun bakım hastalarında ABY sık gelişmektedir. Geriatrik hastalarda akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi skorlarının, VKİ'lerinin, diyabet, ABY ve renal replasman sıklığının nongeriatrik hastalara oranla daha yüksek olmasına karşın yaş grupları arasında mortalite farkı yoktur. Kolistin kullanımında yaş ve nefrotoksisite ilişkisinin daha hassas belirlenebilmesi için çok merkezli yüksek hasta sayılı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279-91.
2. 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;41:754-7.
3. Korkmaz Ekren P, Töreyn ZN, Berk Takır H, et al. Evaluation of nephrotoxicity and prognosis in patients treated with colistin due to hospital-acquired pneumonia. *Tuberk Toraks* 2017;65:271-81.
4. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008;56:185-90.
5. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:504-7.
6. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methane sulphomethate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:297-300.
7. Aydın M, Ergönül Ö, Azap A, et al. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *J Hosp Infect* 2018;98:260-3.
8. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007;11:402-6.
9. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2659-62.
10. Balkan II, Dogan M, Durdu B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis* 2014;46:678-85.
11. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, et al. Incidence and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis* 2015;68:318-20.
12. Phe K, Shields RK, Tverdek FP, et al. Predicting the risk of nephrotoxicity in patients receiving colistimethate sodium: a multicentre, retrospective, cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3585-7.
13. Omrani AS, Alfahad WA, Shoukri MM, et al. High dose intravenous colistin methane sulfonate therapy is associated with high rates of nephrotoxicity; a prospective cohort study from Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:3.
14. Özkarakaş H, Köse I, Zincirlioğlu Ç, et al. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity and mortality in critically ill patients. *Turk J Med Sci* 2017;47:1165-72.
15. Aydoğan BB, Yıldırım F, Zerman A, et al. Colistin nephrotoxicity in the ICU: Is it different in the geriatric patients? *Aging Clin Exp Res* 2018;30:573-80.
16. Sriswat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:300-7.
17. Strand K, Flaaten H. Severity scoring in the ICU: a review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:467-78.
18. 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;53:879-84.
19. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, et al. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2013;57:1300-3.
20. Phe K, Lee Y, Mc Daneld PM, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2740-6.
21. Hassan MM, Gaifer Z, Al-Zakwani I. Incidence and risk factors of nephrotoxicity in patients on colistimethate sodium. *Int J Clin Pharm* 2018;40:444-9.