

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

Dr. Çiğdem MOROĞLU

GİRİŞ

- Kolistin, dirençli bakterilerin etken olduğu hastane infeksiyonlarında kullanılan, yaşamsal önemi olan bir antibiyotiktir.
- Kolistinin en önemli ve doz kısıtlayıcı yan etkisi ise ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan nefrotoksisitedir.

GİRİŞ

- C vitamini, toksik serbest oksijen radikallerini ortadan kaldıran bir antioksidandır.
- Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda C vitamini, melatonin, vitamin E gibi çeşitli farmakolojik ajanların kolistine bağlı gelişen nefropati üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir.
- Kolistine bağlı nefrotoksisitenin önlenmesini hedef alan bu çalışmada; C vitamininin antioksidan özelliği ile renal tübüler hasarı önlemedeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

- SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2017-01.12.2017 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 (en az 3 gün) ve günlük kreatinin takibi yapılan toplam 100 hasta dahil edildi.

Gereç ve Yöntem

- Kronik böbrek yetmezliđi olan,
- Tedavi öncesi kolistin doz ayarı yapılması gereken,
- Kolistin tedavisi süresince kreatinin takibi yapılmayan ve
- Bu dönemde radyolojik görüntüleme amacıyla kontrast madde kullanımını olan hastalar **hariç tutuldu.**

Gereç ve Yöntem

1. Değerlendirmeye Alınan Parametreler

Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak taranarak;

- Yaş, cinsiyet, yattığı klinik, ek hastalıkları, infeksiyon 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,
- Nefrotoksiste gelişen hastalarda tedavinin kaçınıcı gününde ve hangi dozda geliştiği not edildi.

Gereç ve Yöntem

- Akut böbrek hasarını değerlendirmede KDIGO kriterleri kullanıldı.
- KDIGO klavuzunda ABH evrelemesi aşağıdaki gibidir;
 - **Evre I:** Serum kreatininin bazal değerine göre 1.5 ila 1.9 kat artışı veya ≥ 0.3 mg/dL artışı veya 6 ila 12 saat idrar çıkımının saatte < 0.5 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 mL/kg olması,
 - **Evre III:** Serum kreatininin bazal değerine göre 3 kat artışı veya serum kreatininin ≥ 4 mg/dL'ye yükselmesi veya 24 saat veya daha uzun süre idrar çıkımının saatte < 0.3 mL/kg olması veya 12 saat veya daha uzun süren anüri.

Gereç ve Yöntem

2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

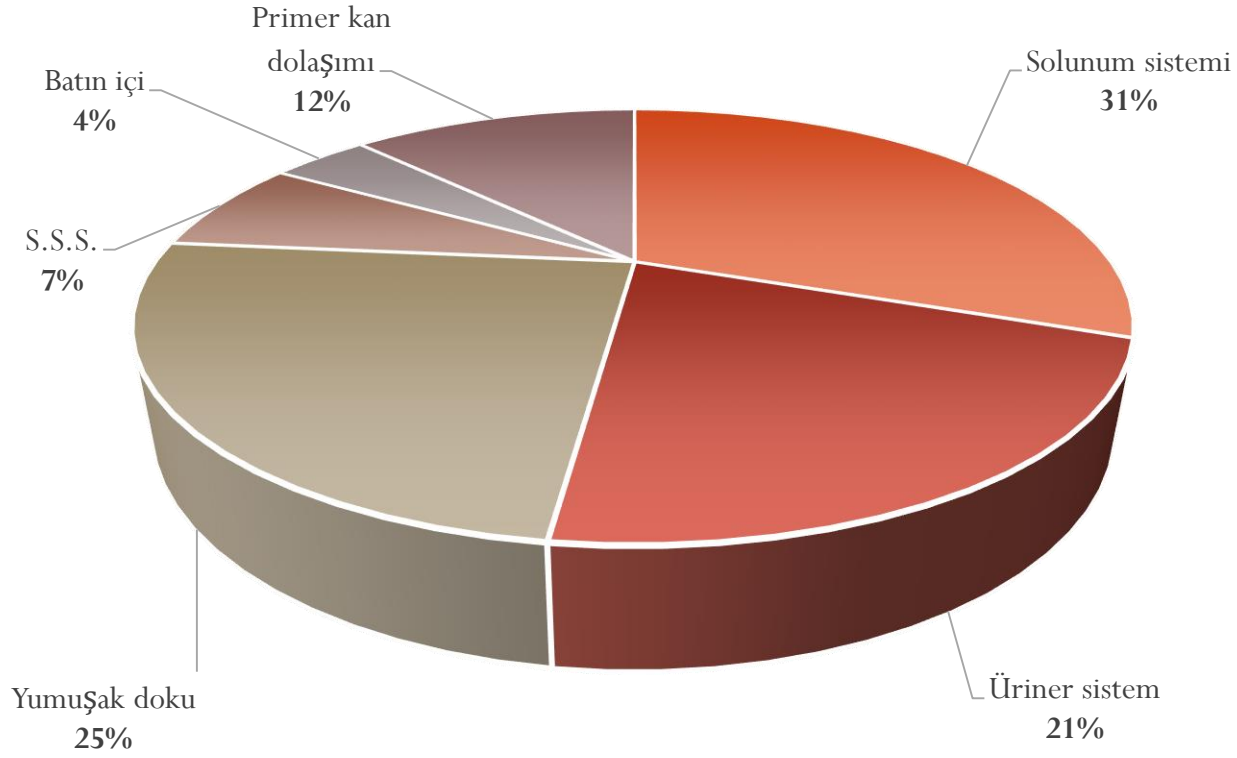
- İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.
- Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi.
- Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, 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.

Bulgular

- Olguların ;32'si (%32) kadın ve 68'i (%68) erkek
- Olguların yaş ortalaması; 60.33 ± 17.46
- Hastaların % 62'si yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatarken, %38'i diğer kliniklerde yatmaktaydı.
- 98 hastaya etkene yönelik, 2 hastaya ise ampirik kolistin tedavisi başlanmıştı.

Bulgular

- Hastalarda saptanan infeksiyon odakları;



Etken Mikroorganizmalar ve Direnç Oranları

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

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

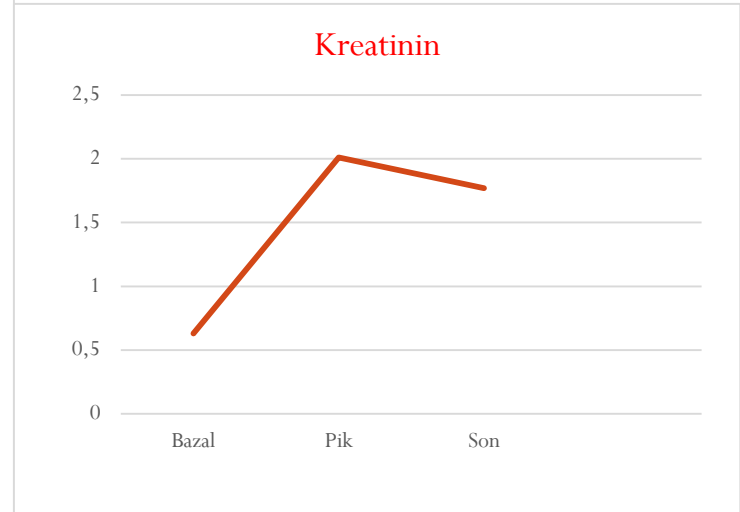
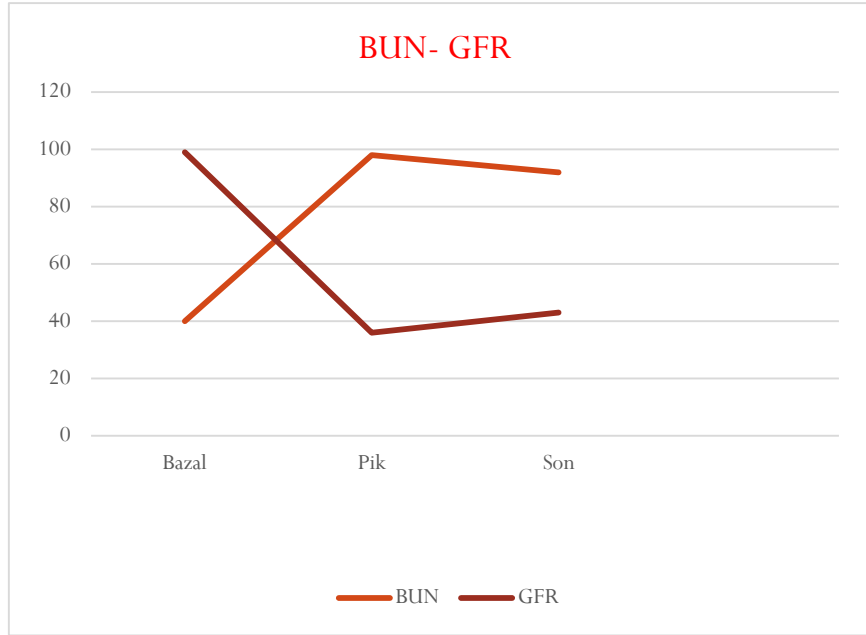
Bulgular

- Kolistin tüm hastalara 300 mg iv yükleme dozunu takiben 2x150 mg iv idame dozunda, C vitamini ise toplam 50 hastaya 2x1 gr 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.

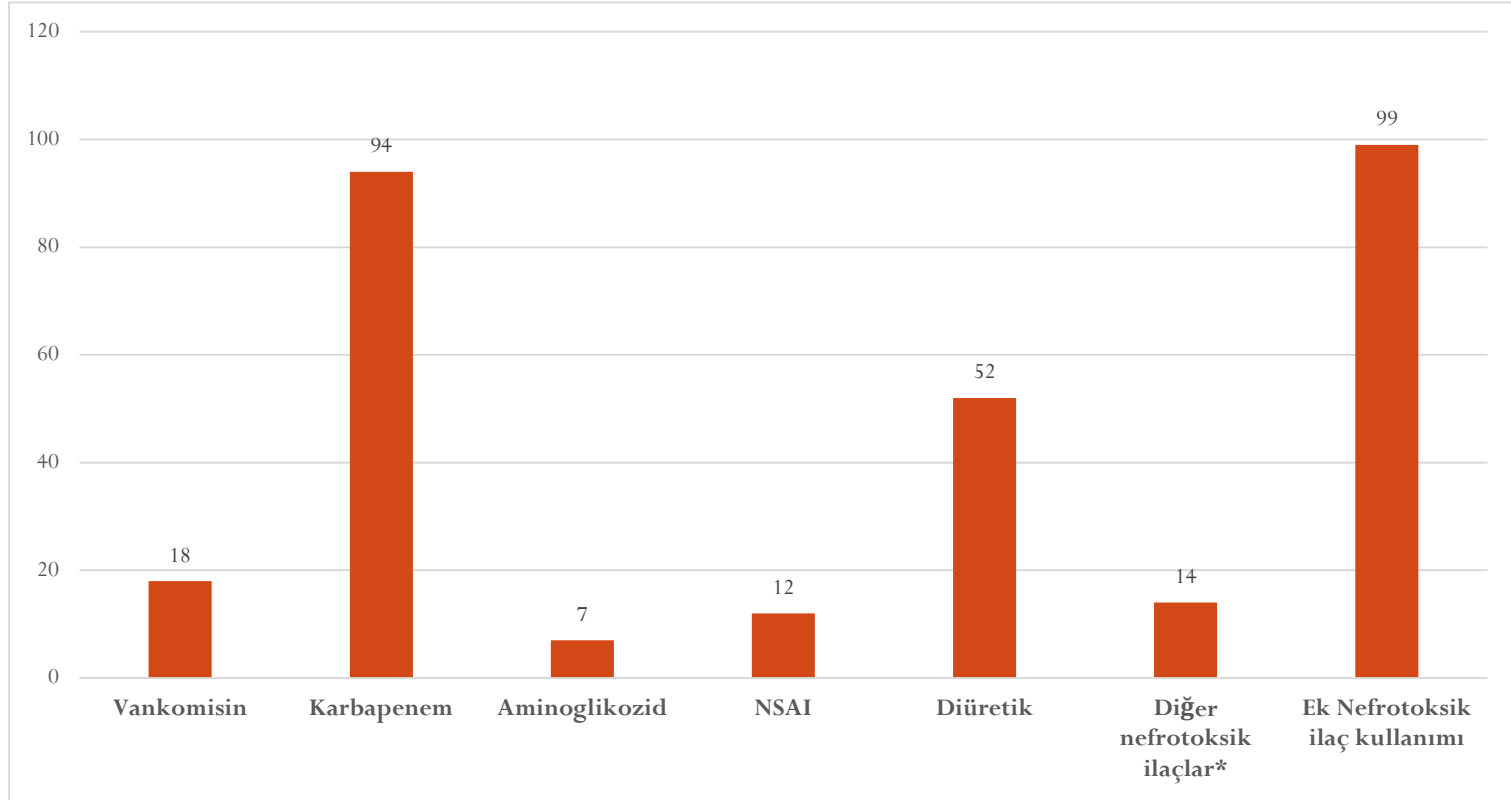
Bulgular

- Kolistin tedavisi esnasında olguların %52'sinde nefrotoksisite geliştiği görüldü.
- Nefrotoksisite gelişme süresi; **5 ± 3.38 gün,**
- Nefrotoksisitenin geliştiği kolistin dozu; **1634.62 ± 1010.22 mg**

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



Kolistinle Birlikte Kullanılan Nefrotoksik İlaçlar



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

Nefrotoksisite Gelişimine Etki Eden Faktörler

- Nefrotoksisite gelişimine etki eden risk faktörleri değerlendirildiğinde;
 - İleri yaş
 - Başlangıç GFR düşüklüğüAnlamli risk faktörleri olarak saptandı.
- Cinsiyet dağılım oranları, komorbid durumlar, ek nefrotoksik ilaç kullanımı, toplam tedavi süreleri, bazal BUN-kreatinin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

		Nefrotoksisite gelişmesi		p.
		Evete	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

C Vitamini Kullanımının Nefrotoksisiteye Etkisi

- C vitamini alan hastaların 24 (%48)'ünde, almayanların 28 (%56)'inde nefrotoksisite gelişmiştir ($p > 0.05$).
- ABH evreleri karşılaştırıldığında;

KDIGO	C vitamini alma durumu		p
	Almıyor	Alıyor	
	n (%)	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
 - C vitamini alan hastaların YBÜ'sinde yatma oranları
 - C vitamini alanların bazal BUN ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- 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.

		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) Düzeltmesi³Fisher's Exact Test, ⁴Ki Kare Test *p<0.05

Tartışma ve Sonuç

- Kolistin kullanımını yüksek oranda nefrotoksisiteye yol açmaktadır.
- 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 C vitamini kullanımını ise kolistin ilişkili nefrotoksisite gelişimini engellemediği, ancak gelişen akut böbrek hasarının derecesini azaltarak nefroprotektif etki sağladığı sonucuna ulaştık..

Teşekkürler...