

Yoğun Bakım Ünitesinde Kolistin Kullanımının Nefrotoksisite ve Mortalite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Use of Colistin on Nephrotoxicity and Mortality in the Intensive Care Unit

Zehra İpek ARSLAN,^a
Ersan ÖZBUDAK,^b
Neşe TÜRKİYİLMAZ,^a
Sevim CESUR,^a
Volkan ALPARSLAN,^a
Ali Fuat MİRHANOGULLARI,^b
Zehra Nur BAYKARA,^a
Kamil TOKER,^a
Mine SOLAK^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
^bGöğüs Kalp Damar Cerrahisi,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kocaeli

Geliş Tarihi/Received: 01.12.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 19.01.2015

Bu çalışma, Ulusal Türk Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Derneği 48. Ulusal Kongresi
(25-29 Ekim 2014, Ankara)'nde e-poster
olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Zehra İpek ARSLAN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Kocaeli,
TÜRKİYE/TURKEY
zehraipek48@gmail.com

doi: 10.5336/anesthe.2014-42738

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Amaç: Kolistin, siklik yapıya katyonik polipeptidlerin bir üyesidir. Son yıllarda çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında tek seçenek olan kolistinin nefrotoksik etkisi en önemli dezavantajıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan ve çoklu ilaç dirençli gram-negatif enfeksiyon gelişmesi nedeni ile beş günden daha fazla intravenöz 3-5 mg/kg kolistin kullanmış hastalar bu çalışmaya dâhil edildi. Yatışında böbrek fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. **Bulgular:** İki yıl süresince, yoğun bakım ünitesinde 48 hastanın beş günden daha fazla kolistin kullandığı ve bu hastalardan beşinin geldiklerinde kronik böbrek yetersizliği olduğu tespit edildi. Kalan 43 hastanın 15 (%35)'inde akut böbrek hasarı geliştiği saptandı. Bu iki grup arasında kabulleri esnasındaki yaş, cinsiyet, APACHE II skorları, sedimentasyon ve C-reaktif protein düzeyleri, üreyen patojen ve üreme yerleri, ek nefrotoksik ilaç kullanımı açısından fark saptanmadı. Hastaların hepsinin mekanik ventilatöre bağlı olduğu, kolistin başlama endikasyonunun ise çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* enfeksiyonuna bağlı ventilatörle ilişkili pnömöni olduğu saptandı. Akut böbrek hasarı gelişen grupta kolistin kullanım süresi uzundu (11,8±7,3 ve 17,7±14,3 gün; p=0,009). Akut böbrek hasarı gelişen grubun yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri daha uzun (30±18,1 ve 46,1±29,1; p=0,04) ve mortalite oranı daha yüksekti (%80 vs %36; p=0,006). Akut böbrek hasarı gelişen grubun hepsi inotrop kullanmıştır (p<0,001). **Sonuç:** Kolistin nefrotoksitesisi, kullanım süresi ile ilişkili görünmektedir. Kolistinle indüklenen nefrotoksiste gelişen hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalış süresi uzamakta ve mortalite artmaktadır. Bu konuda yapılacak çok-merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kolistin; ölüm oranı; yoğun bakım; akut böbrek hasarı

ABSTRACT Objective: Colistin is the member of the cyclic structured cationic polypeptides. In the recent years, colistin is the only choice for the multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections but its nephrotoxicity is the most important disadvantage. **Material and Methods:** After research ethics committee approval, patients who had stayed in the intensive care unit more than five days and used intravenous colistin 3-5 mg/kg for multiple drug resistant gram-negative infection between January 2012 and December 2013 were enrolled in this retrospective study. Patients who had known renal function disorder before the intensive care unit acceptance were excluded from the analysis of this study. Patients were divided into two groups as; acute kidney injury developed or not developed. **Results:** It was recorded that forty eight patients used colistin more than five days during the two years period and five of these patients had renal function disorder during acceptance. Acute kidney injury was developed in fifteen (%35) of the rest of the forty three patients. No difference was detected regarding age, gender, APACHE II scores, sediment and C-reactive protein levels during acceptance, pathogen and the location of the reproduction, and the use of additional nephrotoxic drug between the groups. All of the patients were attached to mechanical ventilation and it was seen that the reason of the indication of initiation of colistin was the ventilator induced pneumonia according to multidrug resistant *P. aeruginosa* or *A. baumannii* infection. Colistin administration time was longer in acute kidney injury developed group (11.8±7.3 vs 17.7±14.3 day; p=0.009). Intensive care unit stay was longer (30±18.1 vs 46.1±29.1; p=0.04) and mortality rate was higher (80% vs 36%; p=0.006) in the acute kidney injury developed group. All of the acute kidney injury developed group used inotropes (p<0.001). **Conclusion:** Colistin nephrotoxicity seemed to be related to its initiation time. Intensive care unit stay was longer and the mortality was higher in the patients who had developed colistin induced nephrotoxicity. Multiple centered trials are needed in this issue.

Key Words: Colistin; mortality; intensive care; acute kidney injury

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2015;13(1):21-4

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde izlenen olgularda, çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların neden olduğu hastane enfeksiyonları büyük tehlike oluşturmaktadır.¹ Son yıllarda giderek artan çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi gram-negatif enfeksiyonlarında, 1960-1980 yılları arasında kullanılan, ancak nefrotoksisite geliştirmesi nedeni ile kullanımdan kaldırılmış siklik yapılu bir antibiyotik olan kolistin (polimiksin E) kullanımı tekrar gündeme gelmiştir.² YBÜ'de, çoklu antibiyotik dirençli vakalarda kolistin tedavisi ile daha iyi bir klinik ve mikrobiyolojik iyileşme sağlandığı gösterilmiş; ancak nefrotoksisitesi doz sınırlamasını gerektirmiştir.³ Kolistine bağlı nefrotoksisitenin mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte genel hipotez; kolistin proksimal tübülüs hücrelerinde sitoplazmik membran geçirgenliğini artırdığı ve hücre içine anyon, katyon ve suyun aşırı geçişine neden olarak hücreyi yıkıma uğrattığı yönündedir.^{1,4}

Bu çalışmada, hastanemiz YBÜ'sünde izlenen ve dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kolistin kullanan hastalarda nefrotoksisite ve mortalite gelişme sıklığının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İnsan Araştırmaları Etik Kurul onayı (KAEK 2014/243) alındıktan sonra YBÜ'de Ocak 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında çoklu antibiyotik dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* üremesi olan ve YBÜ'de beş günden daha uzun 3-5 mg/kg intravenöz (IV) kolistin kullanan hastalarda, kolistin nefrotoksisite gelişimi ve mortalite üzerine olan etkilerine bakıldı. Bu kriterleri sağlayan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, YBÜ'de yatış süreleri, kolistin kullanım günleri, geliş sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, ek hastalık varlığı, ek nefrotoksik

ilaç kullanım bilgileri, APACHE II skorları, üreyen mikroorganizma ve üreme yeri, akut böbrek hasarı [acute kidney injury (AKI)] gelişimi (Tablo 1) ve inotrop kullanıp kullanmadıkları, mortalite oranları incelendi.⁵ Daha öncesinde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analizlerde; sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında 48 hastanın beş günden daha fazla kolistin kullandığı saptandı. Bu hastalardan beşinin geldiklerinde kronik böbrek yetersizliği olduğu tespit edildiği için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 43 hastanın 15 (%35)'inde AKI geliştiği (AKI Evre II olan altı hasta; AKI Evre III olan dokuz hasta) saptandı. Bu 43 hastanın hepsinde de mekanik ventilatör ihtiyacı mevcuttu.

Bu iki grup arasında hastaneye geliş esnasındaki APACHE II skorları, yaş, ek hastalık olup olmaması, ek nefrotoksik ilaç kullanımı, bakteri üreme yeri, üreyen patojen, kolistin başlandığı zamanki sedimentasyon ve CRP değerleri açısından fark saptanmadı (Tablo 2). Hastaların hepsinin mekanik ventilatöre bağlı olduğu, kolistin başlama endikasyonunun ise çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* enfeksiyonuna bağlı ventilatörle ilişkili pnömoni gelişimi olduğu saptandı. Hastalarda hipalbuminemi ve hiperbilirubinemi saptanmadı.

AKI gelişen grupta gelişmeyenlere kıyasla kolistin kullanım süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun olduğu tespit edildi. ($17,7 \pm 14,3$ gün ve $11,8 \pm 7,3$ gün; $p=0,009$). AKI gelişen grupta YBÜ yatış süresi de daha uzun bulundu ($46,1 \pm 29,1$ gün ve $30 \pm 18,1$ gün; $p=0,04$). Mortalite oranı da yine AKI gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde

TABLO 1: Akut böbrek hasarı evrelemesi.

Evre	Serum kreatininde düzeyi	İdrar çıkış miktarı
Evre I	Serum kreatininde 26,4 mmol/L ya da daha fazla artış veya bazal düzeyden en az %150-200 (>1,5-2 kat) oranında artış	6 saat boyunca 0,5 mL/kg/saatten az
Evre II	Serum kreatininde bazal düzeyden en az %200-300 (>2-3 kat) oranında artış	12 saat boyunca 0,5 mL/kg/saatten az
Evre III	Serum kreatininde bazal düzeyden en az %300 (>3 kat) oranında artış (veya en az 354 mmol/L olan serum kreatinin düzeyinin en az 44 mmol/L artması)	24 saat boyunca 0,3 mL/kg/saatten az veya 12 saatlik anüri

TABLO 2: Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) ve kabul edildikleri andaki APACHE II, sedimentasyon, CRP, eşlik eden ek hastalık değerleri, kolistine ek olarak başka nefrotoksik ilaç kullanımı olup olmadığı, üreyen etken patojen, üreme yeri verileri.*

	AKI gelişen grup (n=15)	AKI gelişmeyen grup (n=28)	p
Yaş (yıl)	69,9±13,5	55,5±19,1	0,09
Cinsiyet E/K	6/9	13/15	0,7
APACHE II	26,9±9,4	19,1±12,5	0,9
Sedimentasyon	28,8±22,4	28,6±23,5	0,9
CRP	14,1±7,3	14,7±8,3	0,4
Ek hastalık (Var/Yok)	6/9	10/18	0,9
Ek nefrotoksik ilaç kullanımı (Var/Yok)	15/0	27/1	0,5
Üreme yeri (Trakeal/kan)	14/1	26/2	1
<i>Acineobacter baumannii</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/3/4	15/8/5	0,7

AKI: Akut böbrek hasarı; CRP: C-reaktif protein.

Veriler, sayı veya ortalama±SS olarak sunulmuştur.

daha fazla rapor edilmiştir (%80 ve %36; p=0,006) (Tablo 3). AKI gelişen grubun hepsi inotrop (noradrenalin, dopamin veya ikisi birlikte) kullanmıştır (p<0,001). Patojenlerin her iki grupta da en sık trakeal aspirat kültüründe ürediği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kolistinin (polimiksin E) 1959 yılında IV kullanılmaya başlanmasıyla birlikte nefrotoksik yan etkileri ile karşılaşmıştır. Bu yan etkiler nedeni ile uzun süre kullanımı geri plana düşmüştür.⁶

Kolistinin nefrotoksosite oranı %5-55 arasında değişmektedir.^{2,7} Pogue ve ark.nın çalışmalarına dâhil ettikleri hasta grubunun sadece %64'ü mekanik ventilatöre bağlıdır, %14'ünde septik şok gelişmiş ve %15'inde vazokonstriktör kullanımı gerekmiştir; %13 hastada ise diyaliz gerekmiştir.² Yapılan çalışmalarda farklı nefrotoksosite oranlarının nedeni, böbrek yetmezliğinin tanımlanmasında farklı ölçütlerin kullanılmasıdır. Biz çalışmamızda AKI sınıflamasını kullandık. Kolistine bağlı akut böbrek yetmezliği riskini arttıran nedenler arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet hastalığı, obezite, hipalbuminemi, hiperbilirubinemi, beraberinde non-steroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) veya aminoglikozidler gibi nefrotoksik ilaç kullanımı, kontrast madde uygulanması yer almaktadır. Obez hastalarda nefrotoksosite gelişimi %50 olarak rapor edilmiştir.^{8,9} Ancak bu çalışmadaki hastaların kolistin kullanım süresi 14 günden az tutulmuştur.¹⁰ Normal kilolu has-

TABLO 3: Hastaların YBÜ yatış süresi, kolistin kullanım süresi, inotrop kullanımı ve mortalite gelişip gelişmediğine ait verileri.

	AKI gelişen grup (n=15)	AKI gelişmeyen grup (n=28)	p
YBÜ yatış süresi (gün)	46,1±29,1	30±18,1	0,04*
Kolistin kullanım süresi (gün)	17,7±14,3	11,8±7,3	0,009*
İnotrop kullanımı (Var/Yok)	15/0	12/16	<0,001**
Mortalite (Var/Yok)	12/3	10/18	0,006*

*: p<0,05; **:p<0,001.

Veriler, sayı veya ortalama±SS olarak sunulmuştur.

talarda ise %15'ten daha az tespit edilmiştir. Kolistin kullanımının kilodan bağımsız olarak dört haftayı geçmesi durumunda nefrotoksosite kaçınılmaz olmaktadır.¹¹ Rapor edilen çalışmaların çoğunda nefrotoksitenin ilk hafta içinde geliştiği bildirilmiştir.¹² İlaç kesildikten sonraki bir-üç ay içinde AKI'nın ~%90 oranında düzeldiği görülmüştür.

YBÜ'de beş günden daha uzun süre kolistin kullanılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinde 12 günden daha uzun süre kolistin kullanan hastaların hepsinde AKI geliştiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda nefrotoksosite %35 oranında gelişmiştir. Bu hastaların YBÜ'de yatış sürelerinin daha uzun ve mortalite oranlarının da AKI gelişmeyen gruba göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. AKI gelişen grubun hepsi inotrop desteği almıştır.

Bizim sonuçlarımızı destekler şekilde, daha önce yapılan benzer bir çalışmada, ek nefrotoksik ilaç kul-

lanımının kolistin ilişkili nefrotoksosite gelişimine etkisi olmadığı, kolistin kullanım süresinin >14 gün olmasının asıl belirleyici etken olduğu ve bu süre aşıldığında nefrotoksosite riskinin dört kat arttığı vurgulanmıştır.¹⁰ Bu araştırmanın retrospektif bir çalışma olması, kesin bir karara varabilmek için örneklem büyüklüğünün yeterli olmadığını düşündürmektedir. Ancak, bizim sonuçlarımıza baktığımızda, kolistin kullanım süresi 12 günün üzerinde olan hastalarımızın hepsinde nefrotoksosite gelişmiş ve diyaliz uygulanmıştır. Daha önce yapılan bir başka çalışmada, kolistin kullanım süresiyle nefrotoksosite arasında bir ilişki kurulamamıştır.¹¹ Bununla birlikte yine de kontrast madde, NSAİİ veya aminoglikozidlerin kolistinle kullanımına dikkat etmek gerekir.¹³ Kolistin uygulama yerinin nefrotoksitenin azalmasına fayda sağlayabileceği yönünde yayınlar mevcuttur.¹⁴ Bizim grubumuzdaki tüm hastalara IV kolistin kullanılmıştır. İnhaler olarak kullanılan kolistin nefrotoksosite oranının daha az olduğu vurgulanmaktadır.¹⁵

Yedi gün boyunca yüksek doz intravenöz kolistin kullanımına bağlı gelişen nefrotoksitede risk faktörlerinin araştırıldığı 279 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada 90 hasta sadece kolistin almış, 132 hasta aminoglikozid, 57 hasta hem kolistin hem de aminoglikozid almıştır. Çalışma sonuçlarına göre, tüm gruplarda %40 oranında nefrotoksosite gelişmiş ve bu durumun kolistin kullanım süresinden çok, septik şok varlığı ve yüksek

(>43) SAPS II skoru varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir.⁹ Bu çalışmanın zayıf noktası, kolistin kullanım süresinin kısa olmasıdır. Bizim sonuçlarımızla karşılaştırıldığında, onlarda olduğu gibi nefrotoksosite gelişen grubumuzun tamamının da inotrop alıyor olması anlamlıdır. Sepsiste akut böbrek yetmezliği ortaya çıkışı, hem uzun süren hipotansiyon ve iskemiye hem serbest oksijen radikallerinin hasarına, hem de endotoksinin doğrudan etkilerine bağlı olabilir. Endotoksin böbrek arteriyollerinde doğrudan vazokonstriktör etkisinin yanı sıra tübüllerde de iskemi duyarlılığını artırmakta ve rejenerasyonu engellemektedir.¹⁶ Septik şok durumunda kolistin kullanımı da eklenince nefrotoksosite gelişme oranı artabilmektedir.

Çalışmamızdaki mortalite oranı %51 civarındadır. Önceki çalışmalarda %37 olarak daha düşük bir oran rapor edilmiştir.²

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif olması, kontrol grubunun olmaması ve tek-merkezli oluşudur. Ancak bu küçük kohort çalışması göstermektedir ki; kolistin kullanımının ve yoğun bakım yatış süresinin uzaması, mekanik ventilatöre bağlanma, sepsise bağlı inotrop kullanımı nefrotoksosite riskini artırmaktadır. Kolistin ilişkili nefrotoksitenin erken tanınabilmesi, hatta önlenmesi için bu konuda yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10(1):R27.
2. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, 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.
3. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nahon RL, Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(2):452-9.
4. Berg JR, Spilker CM, Lewis SA. Modulation of polymyxin B effects on mammalian urinary bladder. *Am J Physiol* 1998;275(2 Pt 2):F204-15.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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(4):R204-12.
6. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6(9):589-601.
7. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilation associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007;33(7):1162-7.
8. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, Abbo L, Smith LB. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrob Agents and Chemother* 2012;56(5): 2392-6.
9. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Gennaro P, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2013; 17(4):R174.
10. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1724-8.
11. 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.
12. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):18-29.
13. Falagas ME, Rafailidis PI. Nephrotoxicity of colistin: new insight into an old antibiotic. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1729-31.
14. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl 2:S89-94.
15. Antoniu SA, Cocjocaru I. Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(3):333-42.
16. Bock HA. Pathophysiology of acute renal failure in septic shock: from prerenal to renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998;64:S15-8.