

Akut Böbrek Hasarı Olan Kritik Hastalarda Antimikrobiyal Doz Ayarı: Geleneksel Derleme

Anti-Microbial Dose Adjustment in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: Traditional Review

¹Betül ÖZGAN^a, ²Yunus Emre AYHAN^b, ³Mesut SANCAR^a

^aMarmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD, İstanbul, Türkiye

^bProf. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Klinik Eczacılık, İstanbul, Türkiye

ÖZET Kritik hastalarda akut böbrek hasarı sık görülen bir komplikasyondur. Akut böbrek hasarı yoğun bakım ünitesinde mortalite ve morbidite riskini artırırken tedavi yönetimini de zorlaştırmaktadır. Mortaliteyi azaltmada ilk 48 saatte yeterli antimikrobiyal tedavinin önemi birçok çalışma tarafından vurgulanmış ve etkili tedavi ile akut böbrek hasarının erken dönemde geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir. Kritik hastaların antimikrobiyal tedavi yönetiminde erken ve uygun tedavi kadar kanda ve enfeksiyon bölgesinde terapötik konsantrasyonlara ulaşmak için antibiyotik dozaj rejimlerini optimize etmek de çok önemlidir. Güncel kanıtlar, akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda 48 saatlik akut dönemin önemi göz önüne alındığında geniş güvenlik aralığına sahip beta-laktam grubu antibiyotiklerin yeterli terapötik konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamak amacıyla böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarının 48 saat ertelenmesini önermektedir. Doz ayarı ilaç birikimi ve toksisitenin önlenmesi için hastaların böbrek fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilebildiği akut süreçten sonra yapılmalıdır. Kritik hastalarda değişen farmakokinetik özellikler nedeniyle yükleme dozlarının konsantrasyona bağlı etkinlik gösteren antibiyotiklerle sınırlı kalmadan ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak uygulanması da mevcut hasta grubunda klinik sonuçları etkileyen önemli müdahalelerdir. Bu derlemede akut böbrek hasarı olan kritik hastaların tedavisinde yeterli antimikrobiyal dozlama dair mevcut verilerin incelenmesi ve böbrek doz ayarı zamanlamasının kritik hastalar açısından öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kritik hastalık; akut böbrek hasarı; antibakteriyel ajanlar

ABSTRACT Acute kidney injury is a common complication in critically ill patients. Acute kidney injury increases the risk of mortality and morbidity in the intensive care unit and makes treatment management difficult. The importance of adequate antimicrobial treatment in the first 48 hours in reducing mortality has been emphasised by many studies and shown that acute kidney injury is reversible in the early period with effective treatment. Optimising antibiotic dosing regimens to achieve therapeutic concentrations in the blood and at the site of infection is equally important as early and appropriate treatment in the antimicrobial therapy management of critically ill patients. Given the importance of the 48-hour acute period in critically ill patients with acute kidney injury, current evidence suggests delaying renal dose adjustment for 48 hours to ensure that beta-lactam group antibiotics with a wide safety range reach adequate therapeutic concentrations. Dose adjustment should be performed after the acute phase when patients' renal function can be more accurately assessed to prevent drug accumulation and toxicity. Due to the altered pharmacokinetic properties in critically ill patients, administration of loading doses independent of renal function and not limited to antibiotics with concentration-dependent activity are also important interventions that affect clinical outcomes in the current patient group. In this review, we aimed to examine the available data on adequate antimicrobial dosing in the treatment of critically ill patients with acute kidney injury and to evaluate the importance of the timing of renal dose adjustment for critically ill patients.

Keywords: Critical illness; acute kidney injury; anti-bacterial agents

Correspondence: Betül ÖZGAN

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD, İstanbul, Türkiye

E-mail: ozganbetul@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 01 Oct 2024

Received in revised form: 11 Nov 2024

Accepted: 25 Nov 2024

Available online: 05 Mar 2025

2630-5569 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



KRİTİK HASTALIK VE AKUT BÖBREK HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Akut böbrek hasarı (ABH) böbrek fonksiyonlarındaki ani düşüş olarak bilinmektedir. Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] Akut Böbrek Hasarı için Klinik Uygulama Kılavuzları, ABH'yi 48 saatlik bir süre içinde serum kreatininde (sKr) en az 0,3 mg/dL artış olması, önceki 7 gün içinde başlangıç sKr değerinin $\geq 1,5$ katı artmış olması, 6 saat boyunca saatte $\leq 0,5$ mL/kg idrar hacmi olması kriterlerinden biri veya daha fazlası olarak tanımlamıştır.¹ KDIGO dışında diğer bazı tanım kriterleri ve şiddet sınıflandırma sistemleri de bulunmaktadır. ABH etiyojisi prerenal, renal ve postrenal nedenler olarak sınıflandırılabilir. Hastanede meydana gelen ABH'nin 2 ana nedeni prerenal hastalık ve akut tübüler nekrozdur. Bu 2 neden ABH vakalarının yaklaşık %65 ila %75'ini oluşturmaktadır. Kritik hastalıkta ABH komplikasyonunun gelişmesine neden olan temel durumlar prerenal sebepler arasında sayılan şok, hipotansiyon, sistemik hipoperfüzyon ve renal iskemidir. Bunun yanı sıra inflamasyon ve nefrotoksik ajan kullanımı da akut tübüler nekroza neden olarak kritik hastalarda ABH gelişimine neden olabilmektedir.²

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) gerçekleştirilen çok uluslu bir çalışmanın sonuçlarına göre kritik hastalarda ABH prevalansı %57 olarak bildirilmiş ve hastaların yaklaşık 2/3'ünde renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir.³ Sepsis ve septik şok, YBÜ'de ABH'nin en sık nedeni (>%50) olmuştur. ABH tanısı alan kritik hastaların hastane mortalitesi ise %60 olarak bildirilmiştir, RTT ihtiyacı gelişenlerde bu oran %80'e kadar yükselebilir.^{4,5} Şiddetli ABH'de önemli ölçüde azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) oligüri veya anüriye ve sonuç olarak sıvı yüklenmesine yol açar. Pulmoner ödem kritik ABH hastalarında en sık bildirilen ölüm nedenidir. ABH'yi atlatan hastalarda ise kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı gelişme riski söz konusudur.⁶ Bu bilgiler ışığında özellikle sepsis ve septik şok gibi kritik hastalık durumlarında ABH varlığı göz önüne alındığında tedavi yönetimi hastaların klinik sonuçlarına doğrudan müdahale edebilmektedir. Artmış mortalite ve mor-

bidite riskini azaltmada tedavi yönetiminin temel taşlarını antimikrobiyal tedavi ve uygun sıvı dengesinin sağlanması oluşturmaktadır.⁷ Antimikrobiyal tedaviyi optimize etmek için 3 husus dikkate alınmalıdır. İlk olarak, seçilen antimikrobiyal spektrum bilinen veya potansiyel etken patojen(ler)i kapsayacak kadar geniş olmalıdır. İkinci olarak, antimikrobiyal(ler) enfeksiyonun başlangıcından sonra mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Üçüncü olarak, antimikrobiyal etkinliği en üst düzeye çıkarmak, direnç gelişimini en aza indirmek ve konsantrasyona bağlı advers ilaç reaksiyonlarından kaçınmak için farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) temelli uygun antimikrobiyal dozlam gereklidir. Antibiyotik dozunun optimize edilmesi, kısa vadeli (klinik sonuç) ve uzun vadeli sonuçları (ünitedeki mikrobiyal ekoloji) iyileştirmek için oldukça önemlidir.^{7,8}

KRİTİK HASTALARDA İLK 48 SAATİN ÖNEMİ

İlk 48 saatlik akut sürede antimikrobiyal tedavinin sonuçlar üzerindeki etkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.⁹⁻¹⁶ Çok merkezli YBÜ'de septik şok geçiren hastalarla yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, hipotansiyonun başlamasını takiben etkili tedavideki her bir saatlik gecikmenin sağ kalımda %7,6'lık bir düşüşle ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁵ Sepsiste ampirik tedaviyi inceleyen çalışmaların metaanalizi, ilk 48 saatteki yetersiz tedavinin mortalite olasılığını artırdığını [odds oranı, 1,60; %95 güven aralığı (GA), 1,27-1,86] göstermiştir.¹⁶ İlk 48 saat, bakteriyemi ile komplike olmuş enfeksiyonları olan hastalar için de kritik bir dönem olarak tanımlanmıştır. Tek merkezli prospektif bir kohort çalışması yetersiz antimikrobiyal tedavi alan hastaların hastane ölüm oranının, yeterli antimikrobiyal tedavi alan hastaların hastane ölüm oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (rölatif risk, 2,18; %95 GA, 1,77-2,69; $p < 0,001$).⁹ "Yeterli" antibiyotik tedavisi, FD hedeflere ulaşmak için yeterli dozlarda uygulanan hedef patojenlere karşı *in vitro* aktiviteye sahip bir ajanla tedaviyi ifade etmektedir. Bu verilerden hareketle, yeterli erken antibiyotik tedavisinin kritik hastalarda hasta sonuçlarını yönlendirdiği açıktır. Tedavinin ilk 48 saatinin kritik önemi göz önüne alındığında, böbrek yetmezliği nedeniyle azaltılmış dozlar alan hastalar, bu kri-

tik dönem boyunca kötü sonuçlar için risk altında olabilir.^{17,18}

AKUT BÖBREK HASARINDA İYİLEŞME SÜRESİ

Doğru tedavi yönetimi ile akut bakteriyel hastalıktan sağ kurtulan hastalarda bu durumla ilişkili böbrek hasarının ilk 24-48 saat içinde yüksek oranda geri döndürülebilir olduğu bilinmektedir.¹⁹ Çok geniş bir hasta popülasyonu üzerinde araştırma yapan Crass ve ark. 2006 ve 2018 yılları arasında enfeksiyöz hastalık tanısı bulunan 3.256 ABH'li hastanın %57,2'sinde 48 saatte böbrek hasarının düzeldiğini bildirmiş, bu iyileşmeyi KDIGO kriterlerinin düzelmesi olarak tanımlamıştır.¹⁷ Retrospektif gözlemsel bir çalışmanın sonuçlarına göre ise ABH evre ≥ 2 olan gram negatif bakteriyemili 235 hastada medyan iyileşme süresi (tespit edilen en yüksek sKr'de 1,5 kat azalma) 3 gün olarak belirtilmiştir.²⁰ Başka bir çalışmada ise septik şok ilişkili evre 2 veya evre 3 ABH olan hastaların %53,2'sinde ilk 7 gün içinde ABH'de iyileşme görülmüştür.²¹ YBÜ'de evre 2 veya evre 3 kabul edilen ABH hastalarında yürütülen çalışmada ise hastaların %25-35'inde ABH'nin ≥ 72 saat devam ettiği tespit edilmiştir.²²

Sonuç olarak bu veriler mevcut hasta grubunun böbrek fonksiyonlarının dinamik yapısını vurgularken; böbrek fonksiyonuna yönelik hasarın hedeflenen tedaviyle geri döndürülebilir olduğunu ve böbrek fonksiyonlarının düzelmeye olasılığının böbrek hasarının devam etme olasılığından daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek oranda geçici ABH varlığı göz önüne alındığında kritik hastalarda uygunsuz ampirik doz azaltımı, suboptimal konsantrasyonlara ve önemli klinik sorunlara yol açabilir.²³

ANTİMİKROBİYAL İLAÇ DOZ AYARI

Böbrek, birçok önemli antibiyotik sınıfı için ana eliminasyon yoludur. Buna bağlı olarak, hastanın böbrek fonksiyonları antibiyotik dozunu bireyselleştirmek için kullanılan en önemli faktördür. Böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarının amacı, böbrek hasarı olan ve olmayan hastalarda eş değer etkinlik elde etmek ve böylece antimikrobiyal etkinlikten ödün vermeden toksisiteyi en aza indirmektir.¹⁷ İlaç bilgi

kaynaklarında sunulan optimal antimikrobiyal doz önerileri genellikle kritik olmayan hastalardan (sağlıklı bireyler veya kreatinin klerensine [K_{Cr}Cl] dayalı doz ayarlaması olan KBH'si olan kişiler) elde edilen teorik değerlendirmelere dayanır. KBH'si olan ve aralıklı hemodiyalize giren hastalar için öneriler, FK'deki farklılıklar (örneğin sıvı replasman tedavisi, artan dağılım hacmi, artan kalp debisi) nedeniyle kritik hastalar için uygun olmayabilir.^{7,8} Kritik hastalarda doz hesaplanmasına odaklanan birçok çalışma, dağılım hacmi, proteine bağlanma, ağırlık, rezidüel böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu, RRT'nin modu ve hastalığın ciddiyeti gibi temel FK parametreleri dikkate almamaktadır.²⁴ Sonuç olarak ABH'li kritik hastalarda antimikrobiyal ajanlar için doz tavsiyeleri mevcut hasta grubu için tartışmalıdır ve bu konuda yeterli kılavuz bulunmamaktadır. Yönetimde erken ve uygun tedavi kadar, kanda ve enfeksiyon bölgesinde terapötik konsantrasyonlara ulaşmak için antibiyotik dozlarının optimizasyonu önemli bir husustur. Bu dinamik durumda antimikrobiyal dozlaşmanın optimize edilmesi, sırasıyla tedavi başarısızlığı veya toksisite riski taşıyan sub- veya supra-terapötik dozlar edenyle oldukça zordur. Sub-terapötik dozlar antimikrobiyal etkinlikte azalma, terapötik başarısızlık, direnç gelişimi ve tüm bunlara bağlı olarak artan mortalite riski nedeniyle kritik hastalar için daha ciddi sonuçlara yol açabilmektedir.^{8,20,25}

Öte yandan böbrek fonksiyonunu hesaplamak için kullanılan tüm standart kreatinin bazlı denklemler, kararlı durum koşullarına dayanmaktadır; bu nedenle, kritik hastalarda ABH'nin dinamik ortamında böbrek fonksiyonunu yüksek olasılıkla doğru bir şekilde tahmin edemezler. Dinamik böbrek fonksiyonunda GFH değerlendirmesini iyileştirmek için birden fazla "kinetik eGFH" denklemi geliştirilmiştir ve bunların hepsi birden fazla sKr ölçümüne ve kreatinin kütle dengesi matematiğine dayanmaktadır.²⁶⁻²⁹ Bununla birlikte, bu denklemlerin tümü, özellikle kritik hastalarda doğru olmayabilecek sabit kreatinin üretim hızı ve dağılım hacmi varsayımlarına dayanmaktadır.³⁰ Antibiyotik tedavisi için belki de daha önemli olan, böbrek fonksiyonlarındaki iyileşme ile sKr'nin normal düzeye gerileme zamanı arasındaki gecikmedir. Kreatinin kinetiği göz önüne alındığında, ABH'nin 48 saat içinde düzeldiği hastaların aslında

çok daha erken dönemde GFH'nin düzelmiş olması muhtemeldir. Bu nedenle, ABH'si olan kritik hastalarda KrKI veya eGFH'ye dayalı antibiyotik dozlarının uygulanması belirsizdir.¹⁷

BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLERDE DOZ YÖNETİMİ

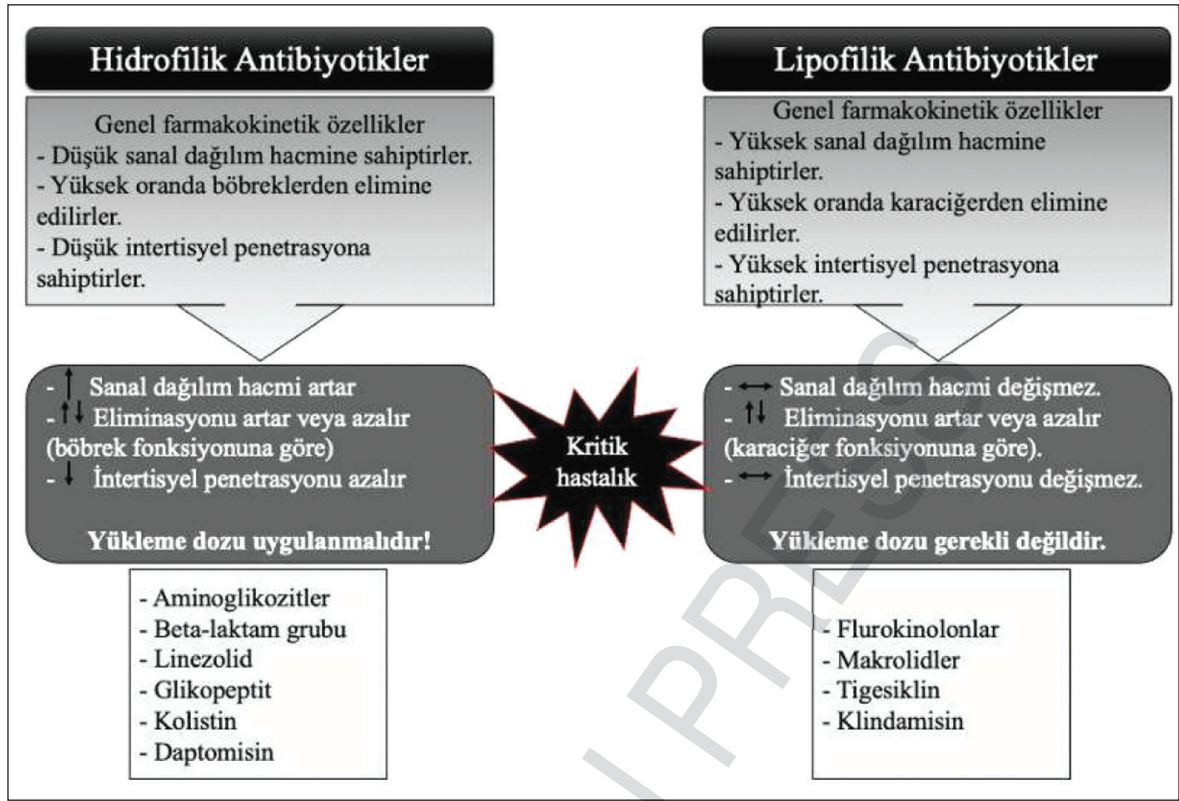
Beta-laktamlar, kritik hastalarda enfeksiyonların tedavisinde en yaygın kullanılan antibiyotik sınıfıdır. Buna bağlı olarak, mevcut hasta grubu için beta-laktamlar ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, sistemik antimikrobiallerin büyük bir kısmını temsil etmektedir.³¹ Beta-laktamların ana etki mekanizmaları, bakteriyel hücre zarında bulunan ve penisilin bağlayıcı proteinler olarak bilinen ve hücre duvarı sentezinde rol oynayan enzimlerin inaktivasyonudur. Sonuçta replikasyon için gerekli olan bakteriyel hücre duvarı sentezinin inhibisyonuyla mikroorganizmaları öldürürler ve bölünme tamamlandıktan sonra lizise yol açarlar. Tüm beta-laktamlar aynı beta-laktam halkasını paylaşmalarına rağmen, alt sınıflara ayrılmalarını sağlayan farklı yapıya ve duyarlılık profillerine sahiptir. Bu alt sınıflar penisilin, sefalosporin, monobaktam ve karbapenem gruplarından oluşmaktadır.³² Beta-laktam grubu antibiyotikler zamana bağlı etkinlik gösterir. Bu FD özellik antimikrobiyal etkinliğin, bakterilerin üremesini önleyen minimum konsantrasyonun üzerindeki bir konsantrasyonda geçen zamana bağlı olduğunu ifade etmektedir. Çeşitli beta-laktam sınıfları için *in vitro* veya hayvan modellerinde farklı eşikler belirlenmiştir. Bu eşiklere ulaşılır ulaşılmaz bakterilerin öldürülmesi sağlanır; ancak daha yüksek konsantrasyonlarda etkinlik önemli ölçüde artmaz. Ayrıca, genellikle önemli bir post-antibiyotik etki kaydedilmemiştir.

Yeterli etkinlik gösterebilmeleri için doz sıklığını artırmak ve infüzyon süresini uzatmak beta-laktam grubu antibiyotikler için benimsenmiş stratejilerdendir. Uzamış infüzyon uygulaması 3-4 saatlik genişletilmiş infüzyon ya da 24 saatlik sürekli infüzyon olacak şekilde gerçekleştirilebilir. Bu antimikrobiyal grup öncelikle böbrekler tarafından elimine edilir, karbapenemlerin eliminasyonunda böbrek dışı mekanizmaların rol oynadığı ve bu yol-

ların ABH'de, KBH'de olduğu gibi aynı derecede bozulmadığı bilinmektedir.^{23,31-33}

Kritik hastalarda ödem, plevral efüzyon veya asit olarak ortaya çıkan vazopleji ve kapiller sızıntı çoğunlukla resüsitasyon aşamasında büyük hacimlerde sıvı verilmesini gerekli kılar ve bu müdahale antimikrobiallerin dağılım hacminde (Vd) artışa yol açarak plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu etki, aminoglikozidler, beta-laktamlar, glikopeptidler ve lipopeptidler dâhil olmak üzere hidrofilik antimikrobiallerde daha belirgindir (Şekil 1).^{8,23,34} Blot ve ark. artmış Vd'nin, ABH'si olan hastalarda tedavinin erken evresinde standart dozlar kullanıldığında, genellikle azalan klirensi telafi edebildiğini bildirmiştir. Aksi halde ilk reçeteleme sırasında böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı terapötik antimikrobiyal konsantrasyonlara ulaşma süresinde gecikmelere neden olabilmektedir. Artmış Vd ile ABH'nin birlikte görüldüğü durumları ciddi sepsis, yanık ve majör cerrahi olarak açıklayan çalışma, artan Vd'nin zamana bağlı antibiyotikler için, yarılanma ömrünü uzatacağını; ancak ilk birkaç dozdaki konsantrasyonların, Vd'si normal olan bir hastadakinden daha düşük olacağını belirtmiştir. Ayrıca çalışma Vd'si artmış bir hastada bu durumun özellikle tedavinin ilk 1-2 gününde önemli olduğunu belirterek ilk 24-48 saatteki böbrek fonksiyonlarına göre doz azaltımının dikkatle yapılması gerektiğini vurgulamıştır.⁸ Ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda beta-laktam antibiyotiklerin ilk dozunun yeterli plazma ilaç konsantrasyonları ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağını belirlemek amacıyla tasarlanmış çalışmada ise meropenem (1 g), piperasilin-tazobaktam (4,5 g), sefepim (2 g) ve seftazidim (2 g) uygulanmıştır. Çalışmada sadece meropenem için kabul edilebilir düzeyde plazma ilaç konsantrasyonu elde edilmiştir.³⁵

Artan Vd kritik hastalar için konsantrasyona bağlı antibiyotiklerle sınırlı olmamak üzere yükleme dozlarını da gerekli kılmaktadır ve bu öneri böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak geçerlidir.^{17,23} Yükleme dozunun uygulanması ve bunu sürekli/uzamış infüzyonun takip etmesi, kritik hastalarda klinik ve mikrobiyolojik sonuçları optimize etme olasılığını artırmaktadır.^{23,26} Yükleme doz stratejileri arasında nispeten yüksek bir ilk antibiyotik dozunun uzun veya kısa bir süre ile uygulanması veya idame dozunun



ŞEKİL 1: Kritik hastalıkta hidrofilik ve lipofilik antibiyotiklerin değişen farmakokinetik özellikleri

kısa bir sürede uygulanması yer almaktadır. Kullanılan stratejiden bağımsız olarak, yükleme dozunun FK-FD hedeflerine hızla ulaşma avantajı vardır.³⁶ Özellikle uzamış infüzyon ile uygulanan beta-laktam grubu antibiyotiklerde serum ve doku konsantrasyonunun yavaş yavaş dengeye ulaşmasıyla başlangıçta subterapötik ilaç seviyeleri görülebilir ve beta-laktamların yeterli konsantrasyonlara ulaşması saatler alabilir.^{18,23} Uzamış infüzyon uygulaması zamana bağlı etkinlik gösteren beta-laktam grubu antibiyotikler için tanımlanan FD hedefe daha hızlı ulaşılmasını sağlayan müdahalelerden biridir. Klinik faydaları FK'si değişmiş veya dirençli patojenlere bağlı enfeksiyonu olan kritik hastalarda pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu faydalar arasında mortalitede, hastane ve YBÜ yatış süresinde, ilaç direncinde ve maliyetlerde azalma ile klinik ve mikrobiyolojik iyileşme bulunmaktadır.³⁷⁻⁴¹ Bu faydalı etkilerin görüldüğü ve ülkemizde müstahzarı bulunan beta-laktam grubu ajanlar ve doz önerileri Tablo 1'de

sunulmuştur. Bu bilgiler doğrultusunda KDIGO'nun 2011 yılında yayımlanan akut ve kronik böbrek hastalarına yönelik ilaç dozaj değerlendirme raporu özellikle beta-laktam grubu antibiyotiklerin uzamış infüzyonundan önce agresif yükleme dozlarının uygulanmasını (normalden %25-50 daha fazla) önermiştir. Ayrıca böbrek-dışı klirensin korunması ve ABH'nin erken evrelerinde pozitif sıvı dengesi nedeniyle, başta antimikrobiyal ajanlar olmak üzere birçok ilaç için tedavinin normal veya normale yakın dozaj rejimlerinde başlatılmasını şiddetle tavsiye etmektedir.⁴² 2012 KDIGO ABH kılavuzu ise evreleminin ABH yönetimine rehber olacağını vurgulamıştır. Kılavuzda, evre 1'de esas olarak ABH'nin olası nedeninin hızlı bir şekilde belirlenmesi ve ikincil etkenlerden kaçınılması önerilirken, ilaç doz ayarının genellikle evre 2 ve evre 3'de klinik olarak önemli olduğu belirtilmiştir. Bu öneri kritik hastalardan bağımsız olarak tüm hasta gruplarını kapsamaktadır.¹

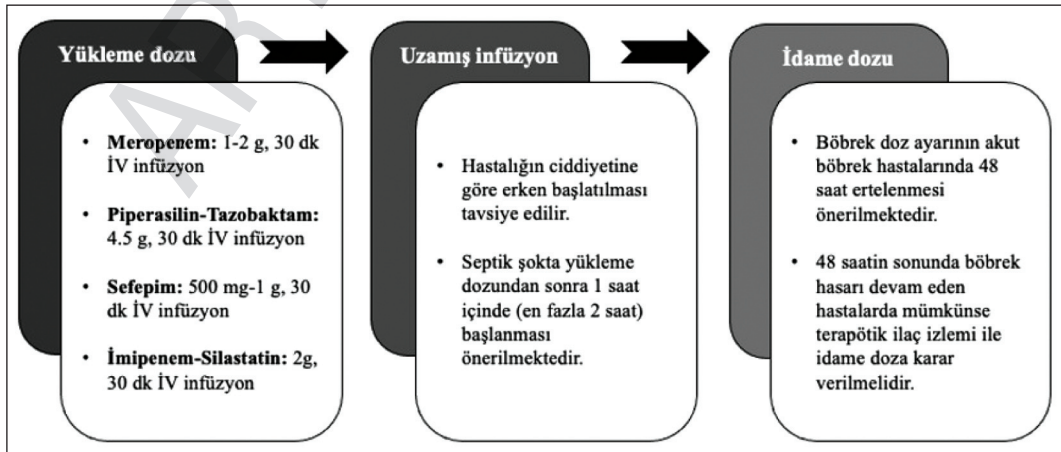
TABLO 1: Uzamış infüzyon uygulaması bulunan beta-laktam grubu antibiyotiklerin doz önerileri

İlaç	Kreatinin klerensi	Doz	Doz intervalı	İnfüzyon süresi	Stabilite (25°C)
Piperasilin-tazobaktam	>20 mL/dk	3,375 g-4,5 g	8 saat	4 saat	24 saat
	≤20 mL/dk	3,375 g-4,5 g	12 saat		
	SRRT*	3,375 g-4,5 g	8 saat		
Meropenem	≥50 mL/dk	1 g-2 g	8 saat	3 saat	SF içinde 4 saat, %5 Dekstroz içinde 1 saat
	25-49 mL/dk	1 g-2 g	12 saat		
	10-24 mL/dk	500 mg-1 g	12 saat		
	<10 mL/dk	500 mg-1 g	24 saat		
	SRRT*	1-2 g	12 saat		
İmipenem-silastatin	>70 mL/dk	500 mg-1 g	6 saat	3 saat	4 saat
	41-70 mL/dk	500 mg-750 mg	8 saat		
	21-40 mL/dk	250 mg-500 mg	6 saat		
	6-20 mL/dk	250 mg-500 mg	12 saat		
	SRRT*	500 mg	6 saat		
Sefepim	≥50 mL/dk	2 g	8 saat	3-4 saat	24 saat
	30-49 mL/dk	2 g	12 saat		
	15-29 mL/dk	1 g	12 saat		
	<15 mL/dk	1 g	24 saat		
	SRRT*	2g	12 saat		

*Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) doz önerisi 1 L/saat akış hızına sahip sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon (SVVHD) tedavisi içindir.

Beta-laktam antibiyotiklerin optimum yükleme dozları ve uzamış infüzyona başlama zamanı tartışmalı olmakla birlikte uygulama klinisyenler tarafından sıklıkla atlanmaktadır. Ancak güncel kanıtlar beta-laktamlar için yükleme dozunun standart uygulama olmasını desteklemektedir (Şekil 2).^{36,43} ABH'li kritik hastaların yaklaşık %70 oranında ihtiyaç duyduğu RRT de Vd'yi önemli ölçüde artıran durumlar arasındadır. Beta-laktam grubu antibiyotik dozlarını sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) alan ciddi

sepsis veya septik şoklu YBÜ hastalarında değerlendirilen Seyler ve ark.nın çalışmasında; meropenem, piperasilin-tazobaktam, sefepim ve seftazidimin yükleme dozlarını takiben idame tedavi SRRT için önerilen dozda uygulanmış, tedavinin 48. saatinde plazma konsantrasyonları incelenmiştir. Belirlenen FD/FK hedeflerine ulaşmada başarısızlık oranı ilaçlar için sırasıyla %29, %34, %62 ve %100 olmuştur. 48 saatlik tedaviden sonra elde edilen ilaç konsantrasyonları daha yüksek olmakla beraber birçok has-

**ŞEKİL 2:** Akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda beta-laktam grubu ajanların dozlamı

tada yetersiz kalmaya devam etmiştir. Uzayan yarılanma ömrüne rağmen hiçbir dönemde ilaç birikimi tespit edilmemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre SRRT alan hastalarda ilk 48 saatlik tedavi sırasında böbrek yetmezliği yokluğunda kullanılanlara benzer beta-laktam dozlarının verilmesi önerilmiş, ilaç birikimini önlemek için sonrasında doz azaltımı tavsiye edilmiştir.²⁵ RRT gerektirmeyen ABH'li kritik hastalarda meropenemin farmakokinetik özelliklerini değerlendiren Hassanpour ve ark. ise tüm hastalara 48 saat boyunca standart dozda (günde 3 g) meropenem vermesine rağmen hastaların sadece %30'unda hedef FK'ye ulaşıldığını bildirmiştir. Bu durumu kritik hastaların dinamik yapısıyla ilişkilendirirken, 48 saat doz ayarı yapılmaksızın daha yüksek dozların (6 g/gün) kullanılmasını ve infüzyon sürelerinin uzatılmasını önermişlerdir.⁴⁴

Çalışmalar 48 saatlik periyodun sonunda uygun dozun belirlenmesi için terapötik ilaç izlemi (Tİİ) yapılmasını önermektedir.^{17,23,25,44} Tİİ daha çok toksisite izlemi için aminoglikozidler ve glikopeptitler gibi gruplarda yaygın olarak uygulanmaktadır. Beta-laktam grubu antibiyotikler ise genellikle iyi tolere edilirler ve geniş güvenlik aralığına sahiptirler. Ancak FK/FD'deki değişkenlik, yüksek mortalite riski ve artmış antibiyotik direnci göz önüne alındığında kritik hasta popülasyonunda Tİİ'nin yararlı olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır.^{25,32,33} Tİİ ile antimikrobiyal dozun bireyselleştirilmesi, başlangıçta antibiyotiğin yetersiz dozda verilmesini önleyerek bakterisidal etkinliği en üst düzeye çıkarmaya ve direncin ortaya çıkmasını önlemeye yardımcı olabilir.^{23,32} Genel olarak güvenli kabul edilen beta-laktam grubu antibiyotikler çoğunlukla doza bağlı olarak ortaya çıkan akut interstisyel nefrit, akut tübüler nekroz, kolestaz, bağırsak fonksiyon bozukluğu ve konvülsiyon gibi potansiyel ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Tİİ antibiyotiğe aşırı maruz kalmayı önleyerek potansiyel toksisiteyi en aza indirmeyi sağlayabilir. Septik hastalarda albümin konsantrasyonunun azalması antibiyotiklerin FK'sini doğrudan etkileyen durumlardan biridir. Hipoalbüminemi serbest antibiyotik konsantrasyonunu artırır, bu da daha düşük, muhtemelen suboptimal bir antimikrobiyal konsantrasyona yol açar. Tİİ yapıldığında bu durum hesaba katılmalı ve ser-

best ilaç konsantrasyonunun doğrudan ölçümü tercih edilmelidir.³²

Beta-laktam grubu antibiyotiklerin yanı sıra kritik hastalarda sıklıkla kullanılan aminoglikozidler, vankomisin ve polimiksinler gibi dar terapötik indeksli antibiyotikler için, böbrek fonksiyonlarına göre ertelenmiş doz ayarı toksisite açısından kabul edilemez bir risk taşır. Dar terapötik indeksli antibiyotiklerin, özellikle de nefrotoksisite potansiyeli olanların klinik çalışmaları, akut veya kronik böbrek hasarında ampirik doz ayarlaması önermektedir.¹⁷ 2020 yılında Rybak ve ark.nın vankomisin için yayınladığı raporda kritik hastalar için yükleme dozu önerilmekte stabil böbrek fonksiyonu olmayan hastalarda ise uygun idame dozu için Tİİ yapılması tavsiye edilmektedir. Tİİ'nin mümkün olmadığı durumlarda dozların günlük olarak böbrek fonksiyonuna uygunluğu kontrol edilmelidir.⁴⁵ ABH'da kullanımından kaçınılmadığı durumlarda supratrapötik dozlar böbrek hasarının kötüleşmesine neden olabilir, bu nedenle nefrotoksisite açısından yakın takip gereklidir.⁴⁶ Polimiksin tedavisine ihtiyaç duyan kritik hastalarda ise daha az nefrotoksisite riskine ve daha iyi bir farmakokinetik profile sahip olan polimiksin B'nin kullanımı tavsiye edilmektedir. Ancak idrarda daha yüksek konsantrasyonlara ulaşması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarında polimiksin E (kolistin) tercih edilir. Terapötik plazma seviyelerine hızla ulaşmak için yükleme dozları böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak önerilmektedir.^{47,48} Aminoglikozitler akut böbrek hasarında kullanımından kaçınılması gereken ilaç grupları arasında yer alsada bunun mümkün olmadığı durumlarda kalıcı böbrek hasarı ve vestibüler toksisite riskini en aza indirmek için Tİİ ile uygulama ve yakın takip önerilmektedir.⁴⁹ Hughes ve ark. yaptıkları çalışmada ABH'si olan kritik hastalarda ampirik kapsam için tek doz aminoglikozit kullanımının düşünülebileceğini bildirmiştir.²⁰ Genel uzman görüş birliği ise bu ajanların izlem ile beraber uzun aralıklı dozlam yerine geleneksel aralıklı dozlam ile uygulanmasını tavsiye etmektedir.⁵⁰ Bu ajanlar ile tedavi sırasında ek nefrotoksik ajanlardan kaçınılması, dozların böbrek fonksiyonlarına ve renal replasman tedavisi ihtiyacına göre ayarlanması, uygun sıvı ve elektrolit dengesinin korunması oldukça önemlidir.⁵¹

SONUÇ

Kritik hastalarda ABH sık görülen bir komplikasyondur ve antimikrobiyal tedavi yönetimini zorlaştırır. Mevcut hasta grubu için ilk 48 saatte antibiyotik uygulaması mortalitenin önemli belirleyicilerindedir ve yeterli tedavi ile ABH'de erken dönemde iyileşme olasılığı yüksektir. Kritik süreçte klinik uygulama için uygun doz ayarlamalarını içeren kılavuzların yokluğunda gereksiz doz azaltımı antibiyotiklerin klinik başarısızlığına, böylece mortalitenin artmasına neden olabilir. Bu kritik dönemde geniş terapötik indeksli beta-laktam grubu antibiyotiklerin böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlamasının 48 saat boyunca ertelenmesi ve yüklenme dozlarını takiben uzamış infüzyonla idame tedaviye geçilmesi yeterli ilaç maruziyetini sağlayarak klinik sonuçları iyileştirebilir. Ancak kritik hastalıkta tedavi başlangıcında uygun doz seçiminin önemi göz önüne alındığında doz ayarı için belirlenen 48 saatlik zaman diliminin tüm hasta gruplarını kapsayabilmesi için kanıtlar henüz yeterli değildir. Bu kapsamda kritik olmayan hastalarda ve kritik hastalarda farklı tanı

ve evreye sahip alt gruplarda doz seçimi ve doz ayarının önemini ortaya koyacak şekilde iyi tasarlanmış, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Betül Özgan; **Tasarım:** Betül Özgan, Yunus Emre Ayhan; **Denetleme/Danışmanlık:** Yunus Emre Ayhan, Mesut Sancar; **Kaynak Taraması:** Betül Özgan; **Makalenin Yazımı:** Betül Özgan, Yunus Emre Ayhan, Mesut Sancar; **Eleştirel İnceleme:** Mesut Sancar.

KAYNAKLAR

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. PMID: 22890468.
2. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *J Intensive Care.* 2017;5:57. PMID: 28932401; PMCID: PMC5603084.
3. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. *Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020.* Am J Kidney Dis. 2020;75(3):435-52. PMID: 31982214; PMCID: PMC7333544.
4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-8. PMID: 16106006.
5. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WC, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2513-9. PMID: 17517795.
6. Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR. Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? *Clin Kidney J.* 2019;13(2):133-41. PMID: 32296515; PMCID: PMC7147312.
7. González de Molina FJ, Ferrer R. Appropriate antibiotic dosing in severe sepsis and acute renal failure: factors to consider. *Crit Care.* 2011;15(4):175. PMID: 21861865; PMCID: PMC3387596.
8. Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(1):77-84. PMID: 24602849.
9. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118(1):146-55. PMID: 10893372.
10. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998;244(5):379-86. PMID: 9845853.
11. Lee CC, Lee CH, Hong MY, Tang HJ, Ko WC. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. *Crit Care.* 2017;21(1):119. PMID: 28545484; PMCID: PMC5445436.
12. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;135(7):484-92. PMID: 11578151.
13. Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, Davis SL, Rybak MJ. Time is of the essence: the impact of delayed antibiotic therapy on patient outcomes in hospital-onset enterococcal bloodstream infections. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):1242-50. PMID: 26945013; PMCID: PMC4845789.
14. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1418-23. PMID: 12766837.
15. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96. PMID: 16625125.

16. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-63. PMID: 20733044; PMCID: PMC2976147.
17. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal dosing of antibiotics: are we jumping the gun? *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1596-602. PMID: 30219824.
18. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: "enough but not too much". *J Intensive Care Med*. 2016;31(3):164-76. PMID: 25326429.
19. Palant CE, Patel SS, Chawla LS. Acute kidney injury recovery. *Contrib Nephrol*. 2018;193:35-44. PMID: 29393153.
20. Hughes S, Heard KL, Mughal N, Moore LSP. Optimization of antimicrobial dosing in patients with acute kidney injury: a single-centre observational study. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(4):dlac080. PMID: 35898430; PMCID: PMC9311788.
21. Peerapornratana S, Priyanka P, Wang S, Smith A, Singbartl K, Palevsky PM, et al; ProCESS and ProGRess-AKI Investigators. Sepsis-associated acute kidney disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5(6):839-50. PMID: 32518866; PMCID: PMC7270721.
22. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, Haase M, et al; RUBY Investigators. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):943-53. PMID: 32025755; PMCID: PMC7210248.
23. Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial management in patients with sepsis: a review. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 2):S132-S141. PMID: 32691832; PMCID: PMC7372216.
24. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(8):929-34. PMID: 11576041.
25. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011;15(3):R137. PMID: 21649882; PMCID: PMC3219006.
26. Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum-creatinine levels. *Lancet*. 1971;2(7726):710. PMID: 4105743.
27. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*. 1985;27(6):928-37. PMID: 4021321.
28. Yashiro M, Ochiai M, Fujisawa N, Kadoya Y, Kamata T. Evaluation of estimated creatinine clearance before steady state in acute kidney injury by creatinine kinetics. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(4):570-9. PMID: 22331371.
29. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(6):877-88. PMID: 23704286.
30. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikin TA, et al; Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care*. 2010;14(3):R82. PMID: 20459609; PMCID: PMC2911707.
31. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(11):589-96. PMID: 11737083.
32. Pereira JG, Fernandes J, Duarte AR, Fernandes SM. β -Lactam dosing in critical patients: a narrative review of optimal efficacy and the prevention of resistance and toxicity. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1839. PMID: 36551496; PMCID: PMC9774837.
33. Vilay AM, Churchwell MD, Mueller BA. Clinical review: Drug metabolism and non-renal clearance in acute kidney injury. *Crit Care*. 2008;12(6):235. PMID: 19040780; PMCID: PMC2646335.
34. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509. PMID: 24768475; PMCID: PMC4181663.
35. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126. PMID: 20594297; PMCID: PMC2945087.
36. Tilanus A, Drusano G. Optimizing the use of beta-lactam antibiotics in clinical practice: a test of time. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(7):ofad305. PMID: 37416756; PMCID: PMC10319623.
37. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(2):236-43. PMID: 29116995.
38. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201667. PMID: 30059536; PMCID: PMC6066326.
39. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):272-82. PMID: 23074314.
40. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):2907-12. PMID: 23571547; PMCID: PMC3697364.
41. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):357-63. PMID: 17205441.
42. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(11):1122-37. PMID: 21918498.
43. Ullidemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*. 2011;139(5):1210-20. PMID: 21540219.
44. Hassanpour R, Ziaie S, Kobarfard F, Kouckek M, Miri M, Ahmadi Koomleh A, et al. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of meropenem in critically ill patients with acute kidney disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(6):831-40. PMID: 33409684; PMCID: PMC7787627.
45. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64. PMID: 32191793.
46. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459-69. PMID: 28474732; PMCID: PMC5579760.
47. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(2):233-8. PMID: 27686609.
48. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39. PMID: 30710469; PMCID: PMC7437259.
49. Harty J. Prevention and management of acute kidney injury. *Ulster Med J*. 2014;83(3):149-57. PMID: 25484464; PMCID: PMC4255835.
50. Nayak-Rao S. Aminoglycoside use in renal failure. *Indian J Nephrol*. 2010;20(3):121-4. PMID: 21072150; PMCID: PMC2966976.
51. Nation RL, Rigatto MHP, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin acute kidney injury: dosing and other strategies to reduce toxicity. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(1):24. PMID: 30875778; PMCID: PMC6466603.