

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KOLİSTİN KAN DÜZEYİ İZLEMİ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Seray ECEMİŞ

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2019**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KOLİSTİN KAN DÜZEYİ İZLEMİ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Seray ECEMİŞ

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Kutay Demirkan**

**ANKARA
2019**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KOLİSTİN KAN DÜZEYİ İZLEMİ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ
Öğrenci: Seray ECEMİŞ
Danışman: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Bu tez çalışması 21.08.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Klinik Eczacılık Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Mesut SANCAR

*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

Tez danışmanı:

Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

Üye:

Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı*

Üye:

Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU

*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER

*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

06 Eylül 2019

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

09 /09/2019



Seray ECEMİŞ

ⁱ“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Seray ECEMİŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bu süreç içerisinde anlayışı ve destekleriyle her zaman yanımda olan, saygıdeğer danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana sağladıkları katkılardan dolayı Anabilim Dalımız hocaları değerli hocam Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER'e,

Bu çalışmanın oluşturulmasında ve yürütülmesinde klinik tecrübeleri ile yol gösteren Sayın Prof.Dr. Serhat ÜNAL, Prof.Dr. Arzu TOPELİ İSKİT, Doç.Dr. N. Ebru ERSOY ORTAÇ ve Doç.Dr. Serpil ÖCAL'a,

Bu çalışmanın oluşturulmasında, en önemli basamaklarından birisi olan analizlerin yapılması aşamasında tecrübeleri ile yol gösteren ve emeğini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Emirhan NEMUTLU'ya,

Çalışma süresi boyunca bana sağladıkları hoşgörülü çalışma ortamı ve kan örneği alınma sürecindeki yardımlarından dolayı, Hacettepe Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitesinin özverili hemşirelerine,

Desteğiyle yanımda olan, değerli arkadaşım Tuğçe ÇETİN ve tezimin her aşamasında yanımda olup destek veren Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'nın değerli asistanlarına,

Bu süreçte her türlü desteğini benden esirgemeyen, yardımlarını her an hissettiğim Samet BUDAK'a,

Hayatımın her evresinde bana destek olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (HÜBAP proje Kodu: THD-2017-13239) tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Ecemiş, S. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin Kan Düzeyi İzlemi Ve Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Bu prospektif çalışmada kolistin vadi ve tepe konsantrasyonları ölçülerek, hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişme insidansının ve bunu etkileyeceği öngörülen parametrelerin, nefrotoksisite gelişimi ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, 26 Nisan 2017 ile 18 Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan, en az 3 gün süreyle intravenöz kolistin tedavisi alan 30 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Kolistin tedavisinin 3. gününden sonra her hastadan kolistin verilmeden 10 dk önce (vadi düzeyi) ve infüzyon tamamlandıktan 30 dk sonra (tepe düzeyi) 5'er mL olarak alınan kan örnekleri santrifüjlenerek analiz yapılana kadar -80 °C'de saklanmıştır. Vadi ve tepe düzeyleri sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresiyle tespit edilmiştir. Tedavinin 7. gününde nefrotoksisite gelişen hastaların ortama±ss kolistin vadi düzeyinin $14,50 \pm 7,23$ µg/mL, tepe düzeyinin ise $45,30 \pm 21,04$ mg/L olduğu ve tedavi sonunda bu düzeylerin sırasıyla $17,27 \pm 2,84$ mg/L ve $52,33 \pm 27,70$ mg/L olduğu saptanmıştır ($p > 0,05$). Kolistin kullanımına başladıktan sonra nefrotoksisite gelişmeye başlamasına rağmen (7 gün sonra %33, tedavinin sonunda %40), kolistin vadi ve tepe düzeylerinin nefrotoksisite gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,483$; $p = 0,695$). Nefrotoksisite gelişen hastalarda günlük ($227 \pm 67,17$ mg; $p = 0,564$) ve kümülatif kolistin dozları ($1590 \pm 600,833$ mg; $p = 0,682$) daha yüksek bulunsa da bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, nefrotoksisite gelişmesine eşlik eden diğer faktörlerin etkisi saptanmamış olsa da direnç gelişimi ve toksisite açısından kolistinin akılcı kullanımı göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: kolistin, kolistimetat sodyum, RIFLE, nefrotoksisite, vadi düzeyi

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje Kodu: THD-2017-13239)

ABSTRACT

Ecemis, S. Monitoring and Evaluation of Colistin Blood Level at Intensive Care Units. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2019. To evaluate the influence of the parameters predicted to develop nephrotoxicity and the incidence of acute renal failure on the development of nephrotoxicity 30 patients who underwent intravenous colistin therapy for at least 3 days between 26 April 2017 and 18 October 2017 in medical intensive care units of Hacettepe University Hospitals were included in this prospective study. After the third day of colistin therapy, the blood samples of 5 mL from each patient were drawn 10 minutes before colistin administration (trough level) and 30 minutes after the end of infusion (peak level). Samples were centrifuged and stored at -80 °C until analyzed. Concentrations were determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry. On day 7, the mean±sd plasma trough and peak concentrations of patients with nephrotoxicity were 14.50±7.23 mg/L and 45.30±21.04 µg/mL, respectively and they were respectively 17.27±2.84 mg/L and 52.33±27.70 mg/L in patients without nephrotoxicity ($p>0.05$). Although nephrotoxicity was determined with colistin usage (after 7 days 33%, at the end of treatment 40%), the influence of trough and peak levels were not statistically significant on the development of nephrotoxicity (respectively $p=0.483$; $p=0.695$). It was found that daily (227 ± 67.17 mg; $p=0.564$) and cumulative colistin doses (1590 ± 600.833 mg; $p=0.682$) were higher in patients with nephrotoxicity, although this was not statistically significant. Eventhough the influence of factors on colistin toxicity was not detected in this study, in terms of colistin resistance and toxicity, rational use of colistin should be considered.

Keywords: colistin, colistimethate sodium, RIFLE, nephrotoxicity, trough level

Supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project Code: THD-2017-13239)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiiiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kolistin	4
2.2. Kolistin Dozu ve Doz Ayarlaması	5
2.3. Kolistinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	8
2.4. Kolistinin Yan Etkileri	13
2.5. Kolistin Kan Düzeyi İzlemi	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Çözeltilerin Hazırlanması	24
3.2. Kullanılan Cam Malzemelerin ve Kolonun Temizlenmesi	24
3.3. Numunelerin Alınması ve Saklanması	24
3.4. Numune Çözeltilerinin Hazırlanması	26
3.5. Kalibrasyon Çözeltilerinin Hazırlanması	26
3.6. Plazma Kolistin Miktar Tayini	26
3.7 İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
5.TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44

7. KAYNAKLAR

45

8. EKLER**EK-1:** Etik Kurul Onayı**EK-2:** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**EK-3:** Hasta İzlem Formu**EK-4:** Orjinallik Raporu**9. ÖZGEÇMİŞ**

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGP	Alfa1-asit glikoproteinleri
AKIN	Akut Böbrek Hasarı Ağı <i>(Acute Kidney Injury Network)</i>
APACHE II	Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II <i>(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)</i>
Ar-Ge	Araştırma ve Geliştirme
AUC	Eğri altında kalan alan <i>(Area under the curve)</i>
CBA	Kolistin baz aktivitesi <i>(Colistin base activity)</i>
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi <i>(Centers for Disease Control and Prevention)</i>
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği <i>(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)</i>
CLSI	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü <i>(Clinical&Laboratory Standards Institute)</i>
EMA	Avrupa İlaç Ajansı <i>(European Medicines Agency)</i>
ESICM	Avrupa Yoğun Bakım Derneği <i>(European Society of Intensive Care Medicine)</i>
EUCAST	Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi <i>(European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing)</i>
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi <i>(Food and Drug Administration)</i>
fu	Serbest fraksiyon <i>(Fraction unbound)</i>
GA	Güven aralığı

eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (<i>Estimated glomerular filtration rate</i>)
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (<i>High performance liquid chromatography</i>)
IM	İntramüsküler
IU	Uluslararası ünite (<i>International units</i>)
IV	İntravenöz
LC-MS/MS	Sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (<i>Liquid chromatography mass spectrometry</i>)
LPS	Lipopolisakkarit
MCR	Mobilize edilmiş kolistin (<i>The mobilized colistin resistance</i>)
MDR	Çoklu ilaca dirençli (<i>Multiple drug resistance</i>)
MIU	Milyon uluslararası birim (<i>Million international units</i>)
OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>)
OR	Tahmini rölatif risk (<i>Odds ratio</i>)
RIFLE	Risk, Hasar, Yetmezlik, Kayıp, Son Dönem Böbrek Yetmezliği (<i>Risk, Injury, Failure, Loss Of Kidney Function, End Stage Renal Disease</i>)
RR	Rölatif risk
SOFA	Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)
VAP	Ventilatör ilişkili pnömoni (<i>Ventilator associated pneumonia</i>)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

XDR *(World Health Organization)*
Aşırı ilaca dirençli
(Extensively drug resistance)

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1.	Çalışma akış şeması.	23
4.1.	Mortalite görülmeyen ve mortalite görülen hastalarda kolistin vadi düzeyleri.	35
4.2.	Mortalite görülmeyen ve mortalite görülen hastalarda kolistin tepe düzeyleri.	35

TABLULAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Kolistimetat sodyum etkin maddesi için günlük idame doz önerileri.	6
2.2.	Kolistimetat sodyum doz dönüşüm tablosu.	7
2.3.	Kolistin ve polimiksin B klinik sınır değerleri.	12
2.4.	RIFLE sınıflaması.	16
2.5.	Kolistinin kararlı durum konsantrasyonu için yükleme ve idame doz önerisi.	20
2.6.	Kolistinin kararlı durum konsantrasyonu için doz önerisi.	20
4.1.	Hastaların demografik ve klinik verileri.	28
4.2.	Hastaların laboratuvar bulguları.	29
4.3.	Hastaların RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılması.	30
4.4.	Kolistin izlemi için örnek alımı ile ilgili parametrelere ait süreçler.	31
4.5.	Kolistin tedavisinin 7. gününde nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik verileri.	32
4.6.	Tedavinin sonunda nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması.	33
4.7.	Hastalarda en sık görülen komorbiditeler, cinsiyet ve mortalite ile vadi ve tepe düzeyleri arasındaki ilişki.	34
4.8.	Hastanın klinik özelliklerine bağlı mortalite.	36
4.9.	Nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar ile tüm hastalar arasında cinsiyet, mortalite, diyabetes mellitus varlığı, meropenem kullanımı ve vazopressör kullanımının etkisinin karşılaştırılması.	37

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Antibiyotikler standart tedavi dozlarında dirençli bakterilerin çoğalmalarına engel olamadığı zaman antibiyotik direnci söz konusu olmaktadır. Bu nedenle yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine gerek duyulmaktadır. Sağlık çalışanlarının enfeksiyonla mücadele sürecinde ihtiyaç duydukları bu ilaçlara erişebilmelerini sağlamak için Araştırma ve Geliştirme (Ar-Ge) çalışmaları kritik önem taşımaktadır. Çoklu ilaca dirençli (multiple drug resistance, MDR) ve aşırı dirençli (extensively drug resistance, XDR) gram negatif bakteriler dünya genelinde giderek daha fazla bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından yayımlanan listede MDR ve XDR gram negatif bakteriler Ar-Ge için en yüksek önceliğe sahip dirençli patojenler arasında listelenmişlerdir (1). Enfeksiyonla mücadele için antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına rağmen, direnç sorunu ve antibiyotiklerin akut durumlarda kısa süreli kullanılması; ilaç üreticilerinin antibiyotik Ar-Ge çalışmalarında yatırım getirisinin beklenenden az olacağı düşüncesini doğurmuş ve ilaç pazarı içerisinde bu yöndeki yatırım tercihlerini zamanla azaltmıştır. Antimikrobiyal ajan geliştirmek için az sayıda yapılan çalışmalarda da ilaç üreticileri daha çok gram pozitif bakterilere odaklanmıştır (2).

Antimikrobiyal direnç, antibiyotik direncinden farklı olarak diğer mikroorganizmaların (parazitler, virüsler ve mantarlar gibi) neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan ilaçlara karşı gelişen direnci de kapsayan daha geniş bir terimdir (3). Antimikrobiyal direnç nedeniyle her yıl dünya genelinde 700.000 kadar insan ölmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) güncel verilerine göre sadece ABD (23.000) kişi ve Avrupa'da (25.000) kişi antimikrobiyal direnç nedeniyle yılda 50.000'nin üzerinde kişi ölmektedir (5). Dünyada antibiyotiğe dirençli bakteriler yılda en az 2 milyon enfeksiyona ve yılda 55-70 milyar dolarlık ekonomik kayba neden olmaktadır (6). İngiltere'de 2018 yılında yayımlanan rapora göre, süper bakterilerin gelecekte küresel ölümlerin önde gelen nedenlerinden birisi

haline geleceği ve 2050 yılında antimikrobiyal direnç nedeniyle yılda 10 milyon insanın (bu sayı kanser ve diyabetes mellitus hastaları için öngörülen rakamların toplamından daha yüksektir) hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (7). Kolistin, çeşitli süper bakteri enfeksiyonlarının görüldüğü vakalarda diğer antibiyotik tedavileri başarısız olduğunda kullanılmaktadır. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) tarafından 2018 yılında yayımlanan rapora göre OECD ülkeleri arasında %35 ile en yüksek antibiyotik direnç oranının Türkiye’de olduğu belirtilmiştir (8). 2015 yılında ilk defa mobilize edilmiş kolistin (MCR-1) geninin keşfedilmesi ile birlikte, kolistine dirençli enfeksiyonların görüldüğü vakaların sayısı artış göstermektedir (9).

Polimiksin E olarak da bilinen kolistin, MDR ve XDR gram negatif bakteri enfeksiyonları için son çare tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Polimiksin B ve kolistin klinikte kullanılan iki polimiksindir; kolistin daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni antibakteriyel ajanların bulunmasında yaşanan güçlük nedeniyle sağlık otoriteleri tarafından polimiksinlere verilen önem artmıştır (10). Diğer antibiyotiklerde görülen direnç sorunlarının kolistin için de yaşanmaması adına kolistinin antibakteriyel etkinliğini en üst düzeye çıkaracak, toksisite ve direnç gelişimini en aza indirecek şekilde kullanılması esas alınmaktadır (11).

Polimiksinler 1947 yılında *Paenibacillus polymyxa*’dan izole edilip üretilmiştir. Polimiksinler 1960’lı yıllarda gram negatif bakteri enfeksiyonlarına karşı kullanılırken tedavideki yerlerini, sonrasında yan etkileri daha az olan gentamisin gibi aminoglikozidlere bırakmıştır. 1980’li yıllarda ise nefrotoksik yan etkileri nedeniyle kullanımlarına ara verilmiştir (12). Uzun yıllar sadece kistik fibrozlu hastaları tedavi etmek için kullanılmıştır (13).

MDR gram negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonların sıklığında artış görülməsi ve tedavilerinde yaşanan sıkıntılar polimiksinlerin kullanımını tekrar gündeme getirmiş, 2000’li yıllarda klinik alanda kullanıma girmiştir. Kolistine karşı görülen direnç 2015 yılından önce çoğunlukla kromozomal genlerde meydana gelen mutasyonlarla ve düzenleyici değişiklikleri kodlayan genlerde görülmüştür. MCR-1 geni, ilk defa Çin'deki bir domuzdan izole edilen *Escherichia coli* tarafından taşınan bir

plazmid 2011 yılında keşfedilmiş, 2015 yılında plazmid aracılı kolistin direncine yol açan bu protein *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında görülmüştür (9). MCR-1 genini, 2016 yılında MCR-2 proteinin tanımlanması takip etmiştir (14). 2015 yılının sonlarında MCR-1 geninin neden olduğu plazmid aracılı kolistin direncinin tanımlanmasıyla, kolistine direnç prevalansı daha endişe verici hale gelmiştir. Yer değiştirebilen genetik elementlerde kolistin direncinin varlığıyla (bunlar hızlı bir şekilde yatay transfer ile yayılabildiğinden) önemli bir halk sağlığı riski oluşmaktadır (15). Günümüze kadar farklı ülkelerden MCR-1 veya MCR-2 geni taşıyan izolatlar bildirilmiş olup ülkemize ait bir bildiri henüz yayımlanmamıştır (14).

Kolistin dozunu optimize etmek ve toksisiteyi en aza indirmek için terapötik ilaç izlemi yapılarak kolistin yan etkileri büyük ölçüde geri döndürülebilmekte ve bu yan etkiler yönetilebilmektedir. Hastalara benzer dozda (2,5-5 mg/kg/gün) kolistin tedavisi uygulanmasına rağmen bireyler arasında gözlemlenen plazma kolistin konsantrasyonlarındaki farklılık nedeniyle, doz rejimlerinin bireyselleştirilmesi için terapötik ilaç izlemine ihtiyaç duyulmaktadır (16, 17). Prospektif olarak kolistin konsantrasyonunun belirlenmesi için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography, HPLC) veya sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (liquid chromatography mass spectrometry, LC-MS/MS) kullanılmaktadır. Analiz süresince kolistimetat sodyum kolistine hidroliz olacağı için, kullanılacak analiz yönteminin kolistin ve kolistimetat sodyum arasındaki ayrımı iyi yapması gerekmektedir. Yirmi birinci yüzyıl öncesi yapılan çalışmalarda kolistin konsantrasyonları kolistin ve kolistimetat sodyum arasındaki ayrımı yapamayan mikrobiyolojik analizler ile ölçülmüştür (18).

Bu çalışmanın amacı kolistin plazma seviyeleri de dahil olmak üzere risk, hasar, yetmezlik, kayıp, son dönem böbrek yetmezliği (risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage renal disease, RIFLE) kriterlerini kullanarak yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda prospektif olarak kolistin ile ilişkili nefrotoksisite prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek, kolistin plazma seviyeleri ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Son zamanlarda gram negatif bakterilerle ilgili kan dolaşımı enfeksiyonları artan sıklıkta görülmektedir. Bakteriyel enfeksiyon varlığı, hastanede yatış süresinin uzamasına neden olabilmekte ve bu enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. MDR gram negatif bakterilerinden *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi suşlar karbapeneme ve birçok antibiyotiğe karşı dirençli hale gelmeye başlamıştır. Bu dirençli bakterilere karşı kullanılacak tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır. Kolistinin daha çok MDR gram negatif mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlarda ve özellikle kolistin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç varlığında kullanılması önerilmektedir (19).

2.1. Kolistin

Polimiksin grubu antibiyotikler kimyasal olarak 5 farklı bileşik içermektedir. Polimiksin A, polimiksin B, polimiksin C, polimiksin D, polimiksin E bu 5 farklı sıklık yapılı polipeptid antibiyotiklerdir (20). Bu 5 farklı bileşikten sadece polimiksin B ve polimiksin E klinikte hastaları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Polimiksin B'nin Türkiye'de sadece topikal formları bulunmaktadır. Kolistin, *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* bakterisinden izole edilmiştir (21).

Kolistinin kimyasal yapısı incelendiğinde, kolistin A ve kolistin B'nin ağırlıkta olduğu en az 30 farklı bileşenden oluşan, polipeptid yapıda antibiyotik olan polimiksinlerin bir üyesi olduğu bilinmektedir. Kolistinin piyasadaki farklı farmasötik müstahzarları farklı oranlarda kolistin A ve B içermektedir. Kolistinin, kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum olarak iki farklı ticari formu bulunmaktadır (21). Birbirinden farklı olan bu iki form tedavide birbirinin yerine kullanılamamaktadır (22, 23). Kolistimetat sodyum, kolistinin formaldehit ve sodyum bisülfid ile reaksiyonundan elde edilmektedir. Bu da kolistinin primer aminlerine bir sülfometil grubunun eklenmesiyle sonuçlanmaktadır (24). Kolistimetat sodyum parenteral olarak uygulanan form olsa da, antibakteriyel etkiden sorumlu olan kolistini oluşturmak için in vivo ortamda dönüşüm geçirerek hızla hidroliz olmaktadır. Kolistimetat sodyum aktif olmayan bir ön ilaç olarak düşünülmektedir. Kolistimetat sodyumun kolistin

sülfata hidrolizi, ilacın antimikrobiyal aktivitesinin sağlanması için büyük önem taşımaktadır. Kolistimetat sodyumun hidroliz edilmeden önce antibakteriyel aktivitesi, terapötik etkinliği ve yan etkisi çok azdır. Kolistin ise bu süreçte inaktif ön ilaç olarak kabul edilmiştir. Toksisitesi daha az olan polimiksin türevleri de geliştirilmiştir; ancak antibakteriyel etkinin azaldığı görülmüştür (25). Kolistimetat sodyumun toksisitesi daha düşük olduğu için parenteral uygulama için daha güvenli bir form olarak kullanılmaktadır (24). Kolistin sülfat katyonik ve stabildir, kolistimetat sodyum ise anyoniktir, in vitro ve in vivo ortamda stabil değildir (22, 23).

2.2. Kolistin Dozu ve Doz Ayarlaması

Avrupa İlaç Ajansı'nın (European Medicines Agency, EMA) onayladığı kolistimetat sodyum etkin maddesini içeren "Colobreathe®" preparatının prospektüsünde kolistin doz ayarlaması için uluslararası ünite (international units, IU) şeklinde mutlak ifadeler kullanılmıştır (26). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (Food and Drug Administration, FDA) onayladığı kolistimetat sodyum etkin maddesini içeren "Colimycin IM/IV®" preparatında önerilen dozlar kilogram başına miligram (mg) kolistin baz aktivitesi (colistin base activity, CBA) şeklinde ifade edilmektedir (27). EMA ve FDA'nın onayladığı kolistimetat sodyum etkin maddesi için günlük idame dozları Tablo 2.1.'de yer almaktadır (28).

Tablo 2.1. Kolistimetat sodyum etkin maddesi için günlük idame doz önerileri

Kreatinin Klirensi (mL/dk)	EMA	FDA
	Günlük Doz	Günlük Doz
≥80	9 MIU ^a (~300 mg CBA)	2,5-5 mg CBA/kg
50 - 80	9 MIU ^a (~300 mg CBA)	2,5-3,8 mg CBA/kg
30 - 50	5,5-7,5 MIU (~183-250 mg CBA)	2,5 mg CBA/kg
10 - 30	4,5-5,5 MIU (~150-183 mg CBA)	1 mg CBA/kg ^b
<10	3,5 MIU (~117 mg CBA)	belirtilmemiş

CBA: Kolistin baz aktivitesi, EMA: Avrupa İlaç Ajansı, FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi, MIU: Milyon uluslararası birim

a: Bazı hastalarda günlük 12 MIU'ya (yaklaşık 400 mg CBA) kadar doz gerekmektedir.

b: Her 36 saatte bir 1,5 mg CBA/kg olarak önerilmektedir, bu da tabloda ilgili günlük orana dönüştürülmüştür.

Kolistinin doz ayarlaması yapılırken bazı üreticilerin mg, bazılarının ise IU kullanması anlam karışıklığına neden olmaktadır (29, 30). Bazı üretici firmalar ise "mg kolistimetat sodyum" yerine "mg CBA" ifadesini kullanmaktadır. Yapılan ilk Uluslararası Polimiksin Konferansı'nda kolistin dozlarını ifade ederken tedavide anlam karışıklığından kaynaklanan olası hataları önlemek için kolistin doz biriminin IU veya mg CBA ifadesiyle kullanılması gerektiği kararlaştırılmıştır. Avrupa'da, Hindistan'da ve diğer bazı ülkelerde kolistimetat sodyum dozları milyon uluslararası birim (million international units, MIU) olarak veya mg kolistimetat sodyum cinsinden ifade edilmektedir. Kuzey ve Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Avustralya'da ise mg CBA şeklinde kullanılmaktadır (17). Türkiye'de kolistin dozu daha çok mg/kg/gün şeklinde ifade edilmektedir. Literatürde kolistin doz ayarlaması yaparken yaşanan karışıklığı önlemek adına, doz önerilerinde kolistin bazının veya kolistimetat sodyumun belirtilmekte olduğunun açıkça ifade edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (31). Doz ayarlaması yaparken kolistimetat sodyum ve kolistin dozları birbirinden farklı değerlendirilmektedir. Miligram olarak CBA ve kolistimetat sodyum doz dönüşümleri; kolistin doz ayarlama kılavuzları ve ilaç prospektüslerinde bölgeye göre değişiklik

göstermektedir. Genel olarak 1 mg CBA'nın 2,4 mg kolistimetat sodyuma eşdeğer olarak 30 000 IU aktivite gösterdiği belirtilmektedir (32). Bazı preparatlarda ise 1 mg kolistin bazının yaklaşık 2,67 mg kolistimetat sodyuma eşdeğer olduğu görülmektedir (33). Kolistimetat sodyum doz dönüşümü Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (30).

Tablo 2.2. Kolistimetat sodyum doz dönüşüm tablosu

IU	mg CBA	kolistimetat sodyum (mg)
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

CBA: Kolistin baz aktivitesi, IU: Milyon uluslararası birim

ABD'de yer alan preparatın prospektüsünde, obez bireylerde kolistin dozunu belirlerken gerçek vücut ağırlığının değil, ideal vücut ağırlığının kullanılması gerektiği belirtilmektedir (27). Doz ayarlaması gerçek vücut ağırlığı kullanılarak yapıldığı zaman kolistin kaynaklı akut böbrek hasarı riski artmaktadır (34,35).

Ülkemizde Polimiksin E'nin kolistimetat sodyum içeren "Colimycin IM/IV®", "Kolisod IM/IV®", "Kolistate IM/IV®", "Kolistipol IM/IV®", "Lixicol IM/IV®" preparatları mevcut olup, bu ürünler 150 mg CBA'ya sahiptir (36). Kolistin tedavisinde hastanın durumuna göre istenilen etkin konsantrasyona ulaşmak için yükleme dozu verilmesi önerilmektedir (16). EMA'nın onayladığı preparatın prospektüsünde tedaviye başlarken yükleme dozunun verilmesi gerektiği belirtilmiş olup FDA onaylı preparatın prospektüsünde ise yükleme dozu verilmesi gerektiği belirtilmemiştir (26, 27).

Kolistin yüksek dozda hastaya verilmesi direnç gelişimini önlemek için yararlı görünse de, kolistinle ilişkili literatürde farmakokinetik-farmakodinamik verilerin

eksik olması günlük kolistin dozunun optimizasyonunu zorlaştırmaktadır (31). Yüksek doz kolistin rejimi uygulanmak istendiği zaman da böbrek yetmezliği olan hastalarda kolistin doz ayarlaması yapmak için literatürde çok az veri bulunmaktadır (37). Dalfino ve arkadaşları, kolistin idame dozu için doz ayarlaması ile ilgili öneride bulunmuşlardır. Bu doz önerisine göre 9 MIU'luk yükleme dozu sonrası kreatinin klerensi 20-50 mL/dk olan hastalar için her 24 saatte 4,5 MIU idame dozu, kreatinin klerensi <20 mL/dk olan hastalar için ise 9 MIU'luk yükleme dozu sonrası her 48 saatte 4,5 MIU idame dozu uygulanması gerekmektedir (38). Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda kolistimetat sodyum ve kolistin, venovenöz hemofiltrasyon ve hemodiyalizle vücuttan temizleneceği için, diyalizden sonra ek kolistin dozu gerekmektedir. Venovenöz hemofiltrasyon uygulanan hastalarda ise hemodiyalize kıyasla daha yüksek doz kolistin verilmesi gerekmektedir (39, 40).

2.3. Kolistin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Kolistimetat sodyum; kolistin aktif olmayan ve in vivo ortamda kolistine dönüştürülen ön ilacıdır. Kolistimetat sodyum uygulandıktan sonra, plazmadaki kolistin oranı hızla artış göstermektedir. İntravenöz uygulama sonrasında en yüksek serum konsantrasyon seviyesine 10 dakika içinde ulaşılmaktadır (16, 31).

Nefrotoksik yan etkileri nedeniyle kullanımına ara verilen kolistimetat sodyumun 2000'li yıllarda tekrar kullanımına başlanmıştır. İlk dönemde daha çok çocuklarda ve kistik fibrozisi olan erişkin hastalarda intravenöz veya inhalasyon yoluyla uygulanmıştır (41, 42). Kolistimetat sodyum daha sonra intravenöz, intramusküler, intratekal ve inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. Kolistimetat sodyum ile bronkospazm, öksürük gibi yan etkilerin kolistin sülfata kıyasla daha az görüldüğü bildirilmiştir. Kolistin sülfat ise oral, inhaler ve topikal farmasötik formlarda kullanılmakta olup uygun preparatları ülkelere göre değişkenlik göstermektedir (43). Kolistin sülfat barsak dekontaminasyonu için de kullanılmaktadır (44).

Kolistin akciğer sıvısındaki etkisi, inhale kullanım ile intravenöz uygulama kıyaslandığında inhale kullanımlarda daha yüksektir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu varlığında intratekal kolistimetat sodyum uygulaması, sistemik uygulama

ile kıyaslandığında enfeksiyon bölgesinde daha yüksek serum kolistin konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır (16). Kolistimetat sodyumun intramüsküler uygulamayla elde edilen serum konsantrasyon seviyesi, intravenöz uygulama ile elde edilen serum konsantrasyon seviyesine göre başta daha yüksektir; ancak daha hızlı düşüş göstermektedir (41).

Kolistin molekülleri proteinlere düşük oranda (%50) bağlanmaktadır. Proteinlere bağlanma oranı kritik hasta gruplarında %6 ile %72 arasında değişkenlik göstermektedir (45). Kolistin serum konsantrasyonu 0,01–2,5 mg/L aralığında iken kolistin serbest fraksiyonu (fraction unbound, fu) %26–%41 aralığında seyretmektedir (46). Literatürde antibiyotiklerin sadece fu'nun antibakteriyel olarak aktif etki oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle kolistin fu değeri kolistin serum konsantrasyonunu ölçerken dikkate alınmalıdır (45).

Plazmada bulunan alfa1-asit glikoproteinleri (AGP) ilaçları bağlama kapasitesine sahip akut faz proteinleridir. Yapılan çalışmalarda kolistin sadece albümine değil, aynı zamanda bu akut faz proteinlerine de bağlandığı gösterilmiştir. İki aşamalı bağlanma süreci, diaminobütirik asit kalıntıları ve negatif sialil oligosakkaritler arasındaki elektrostatik çekim ile başlamaktadır. İkinci aşamada ise kolistin lipofilik kuyruğu AGP hidrofobik ligand boşluğuna eklenir ve stabilizasyon sağlanarak kompleks oluşur. Kolistin AGP'ye bağlanması için kolistin amfipatik özelliği önem arz etmektedir. Plazma AGP düzeyi hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösterebilmektedir (47).

Yapılan çalışmalarda kolistin karaciğer, böbrek, kalp ve kaslara yüksek oranda dağıldığı; kemiklere, serebrospinal sıvıya, akciğer parankimasına ve plevral boşluğa dağılımının ise düşük olduğu görülmüştür (48).

Kolistimetat sodyum sağlıklı bireylerde intravenöz uygulamadan 2 saat sonra maksimum kolistin konsantrasyonuna ulaşmakta (49); kritik hastalarda ise ilacın yarılanma ömrü uzadığı için bu süre 7 saate kadar çıkmaktadır. Yoğun bakım hastalarında, kolistin plazma konsantrasyon artış hızı yavaştır ve kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için 2-3 gün gerekebilmektedir (50). Böbrek yetmezliği olan hastalarda kolistimetat sodyumun böbrekten atılımı azalmakta, bu nedenle de

yarılanma ömrü uzamaktadır (31). Kolistine dönüşüm hızı arttığında serum kolistin konsantrasyonu yükselmektedir (39, 51).

Kolistin büyük moleküler ağırlığa (1155,455 g/mol) sahiptir. Fizyolojik pH'da katyonik özellik gösterdiği için fizyolojik membranlardan geçişi zayıftır ve hücre dışı boşluğa dağılmaktadır. Kolistin gastrointestinal sistemden absorbe edilmez ve safradan atılımı bildirilmemiştir (31). Kolistinin atılımı esas olarak glomerüler filtrasyonla olmaktadır. İntravenöz uygulama sonrası ilk 24 saatte kolistimetat sodyumun yaklaşık %60'ı glomerüler filtrasyon ile idrardan değişmeden atılmakta, kalan kısım ise aktif form olan kolistine hidroliz olmaktadır (52). Bu nedenle doz rejimi hastanın böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır (18).

Kolistin polikasyonik olduğu için hem hidrofilik hem de lipofilik kısımlara sahiptir. Bu iki kısım gram negatif bakterilerin dış membranı ile elektrostatik olarak etkileşmektedir (53). Bakterinin dış membranında bulunan lipit A (en önemli kısım) membran yapısını dengelemek için yağ asit zincirlerinin birbirine sıkıca bağlanmasını sağlayarak hidrofobik bağlayıcı görevi görmektedir (29, 54). Bakteri membranında divalant katyon olan Ca^{+2} ve Mg^{+2} , gram negatif bakterilerin dış zar yüzeyinde bulunan lipopolisakkarit (LPS) moleküllerini bir arada tutmaktadır (53). LPS tabaka, hidrofobik büyük antibiyotiklerin penetrasyonunu önlemektedir (55). Kolistin seçici olarak bakteri membranında bulunan lipit A'ya bağlanarak membran lipitlerinden iki değerlikli katyonların (Ca^{+2} ve Mg^{+2}) yerini değiştirdiği için dış membran yapısı bozulmakta ve LPS'ler serbest kalmaktadır (29, 56). Aynı zamanda kolistinin lipit A bileşenine bağlanmasıyla, tabakanın endotoksik aktivitesi azalmaktadır. Bakteriye membran geçirgenliğinin değişmesi hücre içeriğinin hücre dışına sızmasına, hücrenin lizis ve ölümüne neden olmaktadır (53, 56). Gram pozitif bakteriler hücre duvarında LPS bileşeni içermediği için polimiksinlere duyarlı değildir (57).

İn vitro yapılan çalışmalarda kolistinin zamana bağlı öldürücü etkisi olduğu ve konsantrasyon bağımlı bakterisit aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Kolistinin etkililiği ile en iyi eşleştirilen farmakokinetik parametre eğri altında kalan alanın (area under the curve, AUC) minimum inhibitör konsantrasyona (minimum inhibitory concentration, MİK) oranıdır (AUC/MİK). Bu oran daha çok konsantrasyon bağımlı etki gösteren ve

orta derecede post antibiyotik etkiye sahip antibiyotikler için kullanılmaktadır. Klinik uygulamada kolistine maruz kalma süresi, yüksek kolistin tepe konsantrasyonlarının elde edilmesinden daha önemli bir hedeftir. Hedef organizmada bakterisidal aktiviteyi en üst seviyeye çıkarmak ve farmakokinetik/farmakodinamik direnci en az seviyeye indirmek için AUC değeri dikkate alınmalıdır (58). Yoğun bakım ünitesinde AUC/MİK oranını en üst seviyeye çıkarmak için standart önerilen doza kıyasla yüksek dozda kolistimetat sodyum verilmesi ve doz aralıklarının değiştirilmesi gerekebilmektedir (31).

Bakterinin birden çok antimikrobiyal ajan ya da sınıfa dirençli olması, MDR gram negatif mikroorganizma olarak isimlendirilmesine neden olur (59). MDR gram negatif bakteri patojenleri; sefalosporinler, kinolonlar, aminoglikozitler ve karbapenemler dahil olmak üzere neredeyse tüm antibiyotiklere dirençlidir ve bu nedenle tedavi seçenekleri sınırlıdır (60). XDR mikroorganizma kavramı ise kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli patojenleri ifade ederken kullanılmaktadır. Kolistin, karbapenemaz üreten MDR veya XDR gram negatif bakteriler dahil tüm gram negatif bakterilere etki etmektedir. Kolistin, çoğu zaman XDR (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) mikroorganizmalara uygun tek antimikrobiyal seçenek olarak kullanılmaktadır (61).

Kolistinin etki spektrumu dardır, yalnızca aerobik gram negatif bakterilere etkilidir (20, 61). *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* gibi MDR gram negatif patojenlere karşı in vitro aktivite göstermektedir. Kolistin ayrıca *Enterobacteriaceae* (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, ve *Edwardsiella spp.* hariç), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* ve *Legionella pneumophila* gibi diğer izolatlara karşı da aktivite göstermektedir. *Mycobacterium tuberculosis* de dahil olmak üzere çeşitli mikobakteriyel türlere karşı potansiyel olarak aktiftir (40, 61). Bütün gram pozitif kok ve bakterilere, anaerobik bakterilere, gram negatif koklardan *Neisseria spp.* ve *Moraxella catarrhalis*, bunun yanı sıra *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, ve *Brucella spp.*'ye karşı inaktiftir. *Stenotrophomonas*

maltophilia, *Aeromonas spp*, ve *Vibrio spp*'ye karşı da değişken aktivite göstermektedir (61).

Kolistin duyarlılığı için klinik sınır değer noktaları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical&Laboratory Standards Institute, CLSI) tarafından hesaplanmıştır (59). Bu iki komite de duyarlılık testlerinde kolistimetat sodyumun değil, kolistin aktif formu olan kolistin sülfatın kullanılmasını önermektedir (59, 62). CLSI tarafından yayımlanan kılavuz da kolistin için *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*'ye karşı sınır değerler yer almakta, *Enterobacteriaceae* için ise yer almamaktadır. EUCAST tarafından yayımlanan kılavuzda da polimiksin B sınır değerlerine yer verilmemiştir. Kolistin ve polimiksin B için klinik sınır değerler Tablo 2.3.'de özetlenmiştir (60).

Tablo 2.3. Kolistin ve polimiksin B klinik sınır değerleri (mg/L) (60)

Organizma	Polimiksin	CLSI			EUCAST		
		DUYARLI	ORTA	DİRENÇLİ	DUYARLI	ORTA	DİRENÇLİ
<i>Enterobacteriaceae</i>	Kolistin	-	-	-	≤2	-	>2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kolistin	≤2	-	≥4	≤2	-	>2
<i>Acinetobacter spp.</i>	Kolistin	≤2	-	≥4	≤2	-	>2

CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, EUCAST: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi

Broth mikrodilüsyon testi, kolistin duyarlılık testi için altın standart olarak görülmektedir (18). EUCAST ve CLSI kılavuzları da kolistin için MİK'i belirlerken referans yöntem olarak broth mikrodilüsyon testinin kullanılmasını önermektedir (63). Diğer bir test yöntemi olan E-test yöntemini kullanırken dikkatli olunması gerekmektedir. Broth mikrodilüsyon yönteminin sonuçları ile E-test yönteminin sonuçları karşılaştırıldığında sonuçların yaklaşık %50'sinin E-test yönteminde yanlış olduğu bildirilmiştir (18). Disk difüzyon yöntemi de duyarlılık testi için

kullanılmaktadır. Fakat kolistinin agar difüzyonunun kötü olması nedeniyle disk difüzyon yönteminin sonuçları yorumlanırken hata oranının yüksek olduğu, yöntemin sonuçlarının ise çok güvenilir olmadığı düşünülmektedir (59, 62).

2.4. Kolistinin Yan Etkileri

Kolistin kullanımı sırasında görülebilen başlıca yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Bu yan etkiler doza bağımlı ve geri dönüşlüdür (20). Yapılan çalışmalarda kolistin kaynaklı nefrotoksisitenin ortalama ilk 4-5 gün içerisinde görüldüğü, 1-2 hafta devam ettiği belirtilmektedir. Ortalama 3-9 hafta sonra renal fonksiyonun bazal değerine döndüğü görülmektedir (64). Kolistin kullanımı sonucunda nadiren cilt döküntüleri, kaşıntı, ilaç reaksiyonları ve gastrointestinal rahatsızlık da görülebilmektedir. Kolistin kullanımına bağlı allerjik reaksiyonların görülme sıklığının %2 olduğu bildirilmiştir (11). Yan etki ile karşılaştığı zaman başka bir alternatif antimikrobiyalin kullanımı mümkün ise polimiksin tedavisinin kesilmesi tavsiye edilmektedir (34, 35).

Kolistimetat sodyum ile tedavi edilen hastaların %20'sinde nefrotoksisite ile birlikte proteinüri, hematüri, idrarda silindirlerin bulunması, serum üre ve kreatinin düzeyinde artış görülmüştür. Kolistin nörotoksisitesine bağlı olarak parestezi, kas zayıflığı, periferik nöropati ve respiratuar paraliziye neden olan nöromusküler blokaj görülebilmektedir (65). Yayımlanan bir raporda kolistinin infüzyon süresinin artırılması ile kaşıntı gibi advers olayların azaldığı bildirilmiştir (22).

Nefrotoksisite

Kolistin nefrotoksisitesi, kolistinin renal atılım sırasında tübüler reabsorpsiyona uğrayarak böbrek kapillerindeki konsantrasyonunun artması ve bu nedenle renal proksimal tübül hücrelerde hasar görülmesinden kaynaklanmaktadır. Kolistin tübüler epitelyal hücre membranının geçirgenliğini artırmakta; katyonlar, anyonlar ve su, hücre içerisine sızarak hücrenin şişmesine ve lizisine yol açmaktadır (66, 67). Kolistin ilişkili nefrotoksisite genellikle tedavinin ilk 5 günü içinde ortaya çıkmakta ve tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşlü olabilmektedir. Böbrek

yetmezliği genellikle kreatinin klerensinin azalmasıyla kendini belli etmektedir. Hematüri, proteinüri veya oligüri ile de kendini gösterebilmektedir. Kolistin böbreklerde proksimal tübül hücrelerine etki ederek hasara neden olmaktadır (68). Kolistinin bu yan etkisi serum konsantrasyonuna ve kullanım süresine bağlıdır. Polimiksin kaynaklı hipersensitivite reaksiyonları nedeniyle oluşan akut interstisyel nefrit ile ilgili de vaka raporları bulunmaktadır (66, 67).

Falagas ve arkadaşları tarafından yayımlanan derlemede, klinikte kolistin kullanımına ara verilmesinden önce (1983 yılı) nefrotoksisite oranı %50'lere ulaşırken; kolistin kullanımına tekrar başlanmasından sonra bu oranın %15-25'lere düştüğü görülmüş ve nefrotoksisite insidansının azaldığı dikkatleri çekmiştir. Bu kıyaslamada nefrotoksisite tanımının standardize edilmemiş olmasına dikkat çekilmektedir (68). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise standardize edilmiş yeni kriterler kullanılmaktadır. Polimiksinlerle ilişkili nefrotoksisite oranları farklı çalışmalarda kolistin için %20 ile %76 arasında farklılık göstermektedir (20). Kolistin tedavisi alan 45 hastanın nefrotoksisite oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 15'i yüksek, 20'si normal ve 10'u düşük doz kolistin almış; nefrotoksisite gelişme oranları sırasıyla %40, %35 ve %20 olarak bulunmuştur (69).

Hastanın yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalıklar, kolistin ile eş zamanlı kullanılan diğer nefrotoksik ilaçlar, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, total kümülatif kolistin dozu ve tedavi süresi, hastaya tek uygulamada verilen kolistin dozu ile nefrotoksisite gelişimi ilişkilendirilmiş ve nefrotoksisite gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (11, 18, 57, 70). Hartzell ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada 14 günden daha uzun süre kolistin kullanımının nefrotoksisite gelişimi riskini 3,7 kat artırdığı görülmektedir (71). Sorli ve arkadaşları tarafından kolistin ile ilişkili nefrotoksisite insidansını ve risk faktörlerini belirlemek için yapılan çalışmada ise, tedavi sonunda kolistin konsantrasyonunun 2,42 mg/L'nin üzerinde olması akut böbrek yetmezliği için belirteç olarak bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, Sorli ve arkadaşlarının çalışması baz alınarak serum kolistin konsantrasyonunun 2,42 mg/L'nin üzerinde olması doğrudan risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (66).

Kolistinin tek başına kullanımının etkili olduğu düşünülse de, kolistin genellikle diğer antibiyotikler ile birlikte uygulanmaktadır. Daha çok sulbaktam, fosfomisin, tigesiklin veya karbapenemler tercih edilmektedir (30, 72). Pnömoni vakalarında yapılan birçok çalışmada tek başına kolistin ile veya diğer antimikrobiyallerle kombine tedavi edilen hastalarda sonuçlar değerlendirilmiş ve kombine tedaviyi destekleyen sonuçlar bulunmuştur (73, 74). Kolistinin monoterapi olarak kullanımında nefrotoksisite insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür (rölatif risk [RR]: 2,5; güvenlik aralığı [GA]: 1,05-5,98). Kolistinin monoterapi veya kombine olarak kullanan hastalar arasında kolistine verilen kinik cevapta ve yirmisekiz günlük mortalitede anlamlı fark görülmemiştir (75).

Kolistin ayrıca, ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) tedavisinde de kullanılmaktadır (41, 42). MDR gram negatif bakterilerin etken olduğu VAP gelişen ve intravenöz ya da inhale kolistin ile tedavi edilen hastalarda; 6 kontrollü (359 hasta) ve 14 tek yönlü çalışmanın (437 hasta) meta analizi yapılmış, kolistin ve diğer antimikrobiyal ajanlar arasında nefrotoksisite ve nörotoksisite farkı bulunmamıştır (76). MDR gram negatif bakterilerin etken olduğu VAP gelişen hastaların meta analizinde ise (iki ayrı çalışma sırasıyla, 1167 ve 796 hasta), kolistinin diğer antimikrobiyal ajanlarla benzer nefrotoksisiteye sahip olduğu, nörotoksisite nedeni olmadığı ve VAP tedavisinde beta laktam grubu antibiyotikler ile benzer etki ve güvenlik profiline sahip olduğu bulunmuştur (20).

Kolistin nefrotoksisitesi gelişimini tespit etmek için genellikle serum kreatinin düzeyleri ve RIFLE sınıflaması kullanılmaktadır. Akut Diyaliz Kalite Girişimi Grubu tarafından 2004 yılında RIFLE sınıflaması tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmada glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), kreatinin değeri ya da idrar miktarı ayrı ayrı ölçüt olarak kabul edilmektedir. Kreatinin değeri ya da eGFR değerinden en kötü olan değer uygun RIFLE sınıfına kaydedilmektedir (Tablo 2.4.) (77).

Tablo 2.4. RIFLE sınıflaması

Sınıf	eGFR Kriteri	İdrara Çıkış Kriteri
Risk	serum kreatinin değerinde 1,5 kat artış ya da eGFR'de azalma > %25	< 0,5 ml/kg/saat x 6 saat
Hasar	serum kreatinin değerinde 2 kat artış ya da eGFR'de azalma > %50	< 0,5 ml/kg/saat x 12 saat
Yetmezlik	serum kreatinin değerinde 3 kat artış ya da eGFR'de %75 azalma ya da serum kreatinin > 4 mg/ dl	< 0,3 ml/kg/saat x 24 saat ya da anüri x 12 saat
Kayıp	persistan akut böbrek yetmezliği > 4 hafta	
Son Dönem Böbrek Yetmezliği	son dönem böbrek yetmezliği > 3 ay	

eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Polimiksin kaynaklı renal toksisite gelişiminde oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı durumlarda serbest radikal oluşumu ile organizmanın bunlara karşı savunma yeteneği olan antioksidan mekanizmasındaki denge, serbest radikallerin etkisini tamamen önleyememekte ve oksidatif stres ortaya çıkabilmektedir. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyip oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getirmektedir (78). Yapılan bir hayvan deneyinde sıçanlar 7 gün boyunca kolistinle eş zamanlı olarak yüksek doz askorbik asitle tedavi edilmiş; güçlü bir antioksidan olan askorbik asitin kolistin ile birlikte verildiği sıçanlarda renal tübüler hasarın belirgin derecede azaldığı görülmüştür (79). Şiddetli sepsisi olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada da günlük 2-4 gram dozunda askorbik asit ile kolistin birlikte uygulanmış ve akut böbrek yetmezliği gelişimi riskinin dört kat daha düşük olduğu tespit edilmiştir (79). Randomize kontrollü yapılan başka bir çalışmanın

sonucunda askorbik asitin nefroprotektif bir etkisi bulunmamakla birlikte askorbik asitin kolistin tedavisindeki etkinliği de henüz netlik kazanmamıştır (80).

Nörotoksisite

Polimiksinlerin kullanımı sonucunda nörotoksisite görülme sıklığı, nefrotoksisite görülme sıklığına göre oldukça azdır (58, 68). Kolistine bağlı nörotoksisite gelişiminin, hastaya verilen toplam kümülatif kolistimetat sodyum dozuyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası görülen yan etkilerin geri dönüşlü olduğu düşünülmektedir. Nörotoksisite riskini artıran durumlar arasında hipotalbüminemi ve eş zamanlı nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımı yer almaktadır. Doz ayarlaması yaparken bu risk faktörlerinin dikkate alınması gerekmektedir (81).

Polimiksinler nöromüsküler kavşaktaki veziküllerden asetilkolin salıverilmesini inhibe ederken, kavşak sonrası asetilkoline olan duyarlılığı ve kalsiyum derişimini azaltmaktadır. Aynı zamanda histaminin serbestleşmesine de neden olmaktadır. Polimiksin kaynaklı nörotoksisitenin genel mekanizması netlik kazanamamıştır. Klinisyenler tarafından nörolojik semptomların yorumlanması oldukça zordur (68, 81).

Nörotoksiken yaygın görülen yan etki parestezidir. Diğer nörotoksik yan etkiler baş dönmesi, bulantı ve kusma, görsel değişiklikler, ataksi ile nöromüsküler blokajdır (20, 81). Parestezi, intravenöz kolistimetat sodyum ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %27'sinde ve intramusküler kolistimetat sodyum ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %7,3'ünde görülmektedir (58, 68). Kistik fibrozis hastalarında ise %29'a varan nörolojik yan etki bildirilmiştir. Nörotoksisite genellikle polimiksin tedavisine başladıktan sonraki 5 gün içinde gelişmektedir (65).

2.5. Kolistin Kan Düzeyi İzlemi

Terapötik ilaç izlemi; plazma, serum veya tam kandaki ilaç konsantrasyonlarının ölçümü olmakla birlikte, sadece ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesini değil, ilacın hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmesini de

kapsamaktadır. Bu sayede ilaç konsantrasyonlarının hedeflenen aralıkta tutulması sağlanmaktadır. Terapötik ilaç izlemi; dar terapötik aralığa sahip, fazla farmakokinetik değişkenlik gösteren, plazma konsantrasyonu ve klinik seyiri arasında anlamlı ilişki olan, maliyet etkili ilaçlar için tercih edilmektedir. İlaç, plazma kararlı durum konsantrasyonuna (tedaviye başladıktan 4-5 yarılanma ömür sonra) ulaştıktan sonra, yarılanma ömrü uzun olan bazı ilaçların ise toksisite gelişmesini önlemek için kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmadan önce kan düzeyi izlemi yapılmaktadır. Kan düzeyi izlemi için vadi ve tepe düzeyi takibi önem taşımaktadır (82).

Kolistimetat sodyum için analizler daha çok HPLC ve LC-MS/MS cihazları ile gerçekleştirilmektedir (83). Kolistin laboratuvar materyallerine bağlandığı için, kolistin ile çalışılırken deneysel zorluklar ile karşılaşılabilir (18). Mikrobiyolojik yöntemlerde yaşanan temel sıkıntı, kolistin bileşenlerinin ayırt edilememesinden kaynaklanmaktadır. LC-MS/MS, yüksek hassasiyet ve seçiciliğinden dolayı son yapılan çalışmalarda kolistin düzeylerini ölçmek için tercih edilmektedir. Kolistinin HPLC ile retansiyon zamanı 15 dakika, LC-MS/MS ile 3 dakika olarak bulunmuştur (82).

Kolistimetat sodyum, sulu çözeltilerde kendiliğinden hidroliz olmaktadır. Kolistinin kan düzeyi izlemi, ön ilaç olan kolistimetat sodyumun in vivo ve sulu çözeltilerde aktif kolistine hidrolizi nedeniyle karmaşıktır. Hidroliz süreci ise in vivo sıcaklık ve pH'ya bağlı olarak değişmektedir. İlaçların analizi, birçok organik aktif ilaç maddesinin floresansı yardımıyla yapılmaktadır. Floresans, maddenin ışın yayabilmesini ifade eden bir tanımdır. Işın yayabilen maddeler tayin edilebilirler. Floresans özelliği olmayan maddeler, bulundukları fonksiyonel grupları kullanılarak türev oluşturduktan sonra tayin edilebilmektedir. Kolistin düşük floresansa ve absorbanansa sahiptir; bu nedenle floresans ve absorbanı kullanmak için türevlendirilmesi gerekmektedir (84). Analiz sonucunda kolistin A ve B numunede ayrı ayrı ölçülmekte, pik alanları toplanarak kolistin konsantrasyonu hesaplanmaktadır (18). İnsan plazmasındaki toplam kolistini (kolistin A ve kolistin B) doğru ve güvenilir bir şekilde ölçen basit bir metodolojinin bulunmaması, hastanede rutin uygulamada kolistinin terapötik ilaç izlemi yapılmasını engellemektedir (84).

Farmakokinetik-farmakodinamik ve farmakokinetik-toksikodinamik çalışmalar doğrultusunda kolistinin dar terapötik aralığa sahip olduğu görülmektedir. Bu farmakokinetik çalışmalar ve hayvan deneylerinin sonucunda, kolistinin terapötik aralığının 2-2,5 mg/L olması hedeflenmektedir (18). Kolistin plazma konsantrasyonunun 2,42 mg/L'den yüksek olmasının nefrotoksisite riskini artırdığı saptanmıştır (66).

Garonzik ve arkadaşları, 2 mg/L olarak hedeflenen kararlı durum plazma kolistin konsantrasyonuna erişmek için doz ayarlama algoritması geliştirmeyi amaçlayarak 2017 yılında yapılan çalışmaya dahil edilen 214 kritik hastada kullanılan kolistinin farmakokinetik analiz sonuçlarına göre kolistimetat sodyum için geliştirdikleri doz algoritması, Tablo 2.5.'de gösterilmektedir. Tablo 2.5.'de renal replasman tedavisi almayan hastalar için verilen eşitlikte yer alan ve 10^x olarak belirtilen denklem ile kreatinin klirens aralıklarının orta noktası kullanılarak hesaplanan doz algoritması da Tablo 2.6.'da gösterilmektedir (85).

Kolistin bakteri hücre membranında yer alan divalan katyonların yerine geçerek dış membran yapısını zedeleyip bakterinin ölümüne yol açmaktadır. Kolistin gastrointestinal sistemden absorbe edilmez ve safradan atılımı bildirilmemiştir (31). Kolistinin atılımı esas olarak glomerüler filtrasyonla olmaktadır. İntravenöz uygulama sonrası ilk 24 saatte kolistimetat sodyumun yaklaşık %60'ı glomerüler filtrasyon ile idrardan değişmeden atılmakta, kalan kısım ise aktif form olan kolistine hidroliz olmaktadır (52). Kolistimetat sodyumun dozuna göre, 30-60 dakika boyunca yavaş infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir (86).

Tablo 2.5. Kolistinin kararlı durum konsantrasyonu için yükleme ve idame doz önerisi

	Kritik hasta kategorisi	Doz ayarlama önerisi
Yükleme dozu	Bütün hastalar	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Yükleme dozu CBA (mg)= kararlı durum plazma kolistin konsantrasyon hedefi (mg/L) x 2,0 x ideal vücut ağırlığı (kg) ✓ İdeal vücut ağırlığı 75 kg olan hastada ortalama 2 mg/L kararlı durum konsantrasyonu elde etmek için önerilen yükleme dozu 300 mg CBA (9 MIU) olacaktır. ✓ İlk günlük doz 12 saat sonra verilmelidir.
Günlük doz	Renal replasman tedavisi almayan hastalar	Günlük CBA dozu (mg)= kararlı durum plazma kolistin konsantrasyon hedefi (mg/L) x 10 ^(0.0048 × CrCl + 1.825)

CBA: Kolistin baz aktivitesi, MIU: Milyon uluslararası birim

- Günlük doz, 2 doz halinde, 12 saat arayla verilmektedir.
- Kolistin kararlı durum konsantrasyonunun 2 mg/L olması hedeflenerek yapılan doz önerilerini kapsamaktadır.

Tablo 2.6. Kolistinin kararlı durum konsantrasyonu için doz önerisi

Kreatinin klirensi, mL/dk	Kolistimetat sodyum kararlı durum konsantrasyonunun 2 mg/L olması için	
	CBA, mg/gün	MIU/gün
0	130	3,95
5 - <10	145	4,40
10 - <20	160	4,85
20 - <30	175	5,30
30 - <40	195	5,90
40 - <50	220	6,65
50 - <60	245	7,40
60 - <70	275	8,35
70 - <80	300	9,00
80 - <90	340	10,3
≥90	360	10,9

CBA: Kolistin baz aktivitesi, MIU: Milyon uluslararası birim

Günlük dozlar; Tablo 2.5.'da yer alan, renal replasman tedavisi almayan hastalar için verilen denklem ve bu tabloda ilk sütunda yer alan kreatinin klirens aralıklarının orta noktası kullanılarak hesaplanmıştır. Günlük 2 doz halinde, 12 saat ara ile uygulanmaktadır.

Sağlıklı bireylerde kolistin dağılım hacmi tek bir IV doz sonrası 0,171-1,443 L/kg civarındadır. Proteinlere bağlanma oranı gibi faktörler kritik hasta gruplarında farklılık göstereceği için dağılım hacmi değişebilmektedir (49, 87). Sağlıklı bireylerde intravenöz uygulanan kolistimetat sodyumun serum yarılanma ömrü yaklaşık 1,5-2 saat; intramusküler uygulandığında ise 2,75-3 saattir (31). Kistik fibroz hastalarında kolistimetat sodyumun serum yarılanma ömrü yaklaşık 4 saat olmakla birlikte, diğer kritik hasta gruplarında da 4 saatten fazla olduğu görülmüştür (11).

Kolistinin kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması 3 gün tamamlandıktan sonra yani 4. günde gerçekleşmektedir. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için MİK değeri genellikle 2 mg/L'dir. Plachouras ve arkadaşları tarafından 9 MIU yükleme dozunun takiben 8 saatte bir 3 MIU kolistimetat sodyum dozu verilerek 18 hasta ile yapılan farmakokinetik çalışmada kolistin yarılanma ömrü ortalama 14,4 saat olarak bulunmuştur. İlk doz sonrası maksimum kolistin konsantrasyonu 0,6 mg/L, kararlı duruma ulaştıktan sonra maksimum kolistin konsantrasyonu 2,3 mg/L olarak bulunmuştur (50).

Markou ve arkadaşları tarafından yapılan kromatografik analizde; orta veya iyi böbrek fonksiyonu olan, her 8-12 saatte bir 225 mg kolistimetat sodyum dozu alan kritik hastalarda, kararlı durum kolistin vadi ve tepe konsantrasyonları sırasıyla 1,15-5,14 mg/L ve 0,35-1,70 mg/L aralığında bulunmuştur (88). Li ve arkadaşları da 8 saatte bir 80-160 mg kolistimetat sodyum dozu alan kistik fibroz hastaları ile yaptıkları çalışmada, kararlı durum kolistin vadi ve tepe konsantrasyonları sırasıyla 1,2-3,1 mg/L ve 0,14-1,3 aralığında bulmuşlardır (22). Garonzik ve arkadaşları tarafından çok merkezli, 105 kritik hasta ile yapılan çalışmada ortanca (min-maks) kolistin yarılanma ömrü 13 saat (8,2-19) ortanca (min-maks) kararlı durum konsantrasyonu 2,36 mg/L (0,48-9,38) olarak bulunmuştur (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan ve kolistin tedavisi alan hastalarda yapılan analizler sonucunda nefrotoksisite gelişimi için risk faktörleri değerlendirilmiş, nefrotoksisite gelişimi ile kolistin vadi ve tepe düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamızda akut böbrek hasarı gelişen hastalar RIFLE kriterleri (Tablo 2.4.) ile belirlenmiştir. Hastaların kolistin tedavisine başladıktan sonraki 7. gün ve hastaya kolistin verildiği son gün; kreatinin veya eGFR değerlerine göre RIFLE kriterlerini kullanarak nefrotoksisitenin derecelendirmesi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 26 Nisan 2017 - 18 Ekim 2017 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitelerinde takibi yapılan, çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu nedeniyle en az 3 gün süreyle intravenöz kolistin tedavisi alan,
- 18 yaş ve üzeri olan,
- Çalışma esnasında herhangi bir klinik araştırmaya dahil edilmeyen,
- Kendisinden veya yakınından yazılı onam formu (Ek-2) alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
- Tedaviye başlamadan önce renal replasman tedavisi alan ve ileri evre böbrek yetmezliği olan hastalar dışlanmıştır.

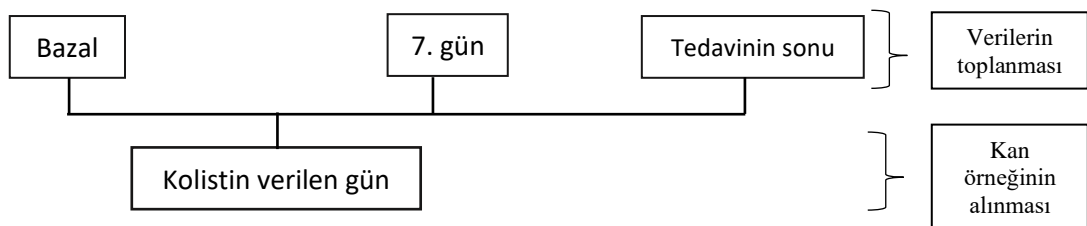
Çalışma sürecine dahil edilen hastalara ait demografik veriler, laboratuvar sonuçları, hastaların kullandığı nefrotoksik ilaçlar, kolistin vadi ve tepe düzeyi, Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II Skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II), Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), enfeksiyonun kaynağı, eGFR, serum kreatinin, serum albumin, hemoglobin, hematokrit düzeyleri, eşlik eden diğer hastalıklarına ilişkin Nucleus® yazılımı, hasta dosyaları ve hasta ile hekiminden sözlü iletişim yoluyla elde edilen veriler klinik eczacı tarafından veri toplama formuna (Ek-3) kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir. SOFA skoru için yoğun bakım ünitesine yatışın ilk gününe ait değer kullanılmıştır. Hastaların böbrek fonksiyonunu belirtirken laboratuvar sonuçlarında yer alan eGFR değeri kullanılmıştır. eGFR değeri, Kronik

Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI) formülü ile belirlenmiştir.

Araştırmanın yapılabilmesi için gerekli Etik Kurul izni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 16/685-13 numaralı karar ile alınmıştır (24/11/2016 tarih ve 1139 sayılı) (Ek-1).

İntravenöz kolistin tedavisi alan hastalardan tedavinin 3. günü takiben 5 ml kan numunesi alınmıştır. Kan numunesi kolistin verilmeden 10 dakika önce (vadi düzeyi) ve kolistin verilip infüzyon bittikten 30 dakika sonra (tepe düzeyi), hastada kateter takılı değilse sol ön kol venden alınmıştır. Plazmalar 3000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüjlenmiş ve -80°C'de analiz yapılana dek saklanmıştır. Kanda kolistin düzeyi, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarında oldukça yüksek hassasiyete sahip olan sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresiyle (LC-MS/MS) (Shidmadzu 8030) tespit edilmiştir. Amaca uygun analizin gerçekleştirilmesi için kromatografik parametreler (kolon, hareketli faz, akış hızı gibi) belirlenip analizler yapılmıştır. Kolistin konsantrasyonları hesaplanırken analiz sonucunda bulunan kolistin A ve B'nin pik alanları toplanmıştır (18). Hastaların durumunu tanımlamak için yoğun bakımda kullanılan APACHE-II ve SOFA skorlama sistemleri kullanılmıştır. Bu çalışmada, hekimler tarafından hesaplanan APACHE II ve SOFA değerleri veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması.

APACHE II skorundaki kronik sağlık puanında, opere olmayan veya postoperatif hastalar için 5, elektif postoperatif hastalar için 2 puan verilmektedir. Akut fizyoloji puanı 12 değişkenden (kalp hızı, ortalama kan basıncı, solunum hızı, ısı, Glasgow koma skoru, hematokrit, lökosit, serum bikarbonat, serum potasyum, serum

sodyum, serum kreatinin, arteryel pH) oluşmaktadır. Bu değişkenler 0-4 puan arasında skorlanarak toplanmaktadır ve skorun 0 ile 71 puan arasında olması gerekmektedir. Bu skorun yüksekliği hastalığın ciddiyetini göstermektedir. Fizyolojik ölçümler puanlanırken, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatindeki en kötü değerler kullanılmaktadır (89, 90).

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) tarafından 1996 yılında ardışık organ yetmezliği değerlendirme (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) skorum sistemi yayımlanmıştır. Toplam skor en fazla 24 olacak şekilde altı organ sistemi (koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler, renal, santral sinir sistemi, solunum) 0 ile 4 puan arasında değerlendirilmektedir (91).

3.1. Çözeltilerin Hazırlanması

Stok kolistin çözeltisi (1000 g/mL): 5,0 mg standart kolistin tartılıp 5 mL'lik balon jöjeye aktarılmış ve yaklaşık 3 mL su ile çözüldükten sonra 5 mL'ye su ile tamamlanmıştır. Stok çözeltiler amber renkli şişelerde +4 °C'de saklanmıştır. 10,00, 1,00 ve 0,10 mg/L derişimdeki çözeltiler stoktan seyreltilerek günlük hazırlanmıştır.

Hareketli faz A (%0,1 formik asit içeren su): 250 mL'lik balon jöje içeresine 100 mL su konmuş ve üzerine 0,25 mL derişik formik asit çözeltisinden eklenmiştir. Hızlıca karıştırıldıktan sonra çözeltinin hacmi 250 mL'ye su ile tamamlanmıştır.

3.2. Kullanılan Cam Malzemelerin ve Kolonun Temizlenmesi

Kullanılan cam malzemeler çeşme suyu ve deterjanlı su ile yıkandıktan sonra çeşme suyu ile çalkalanmıştır. Daha sonra 2 N HNO₃ çözeltisi içinde en az bir gece bekletilmiş ve tekrar distile su ile yıkanarak oda sıcaklığında kurutulmuştur. Sıvı kromatografisi sisteminde kullanılan kolon, çalışma sonunda sistemden 5 dak mili-Q su ve 5 dak asetonitril geçirilerek (akış hızı: 0,3 mL/dak) temizlenmiştir.

3.3. Numunelerin Alınması ve Saklanması

Nisan 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında toplanan plazma örnekleri EDTA'lı tüpe alınan 5 mL tam kanın 3500 rpm'de 10 dak santrifüj edilmesi ile elde edilmiş ve analiz işlemine kadar -80 °C'de saklanmıştır.

3.4. Numune Çözeltilerinin Hazırlanması

Numunelerden 100 µL plazma alınmış ve ependorf tüpe aktarılmıştır. Üzerine 200 µL asetonitril eklenmiştir. Sonrasında 30 saniye vortekslenmiş ve 15000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen berrak santrifügattan 100 µL alınmış ve üzerine %0,1 formik asit eklenmiştir. Hazırlanan örnekler LC-MS/MS cihazına enjekte edilmiştir.

3.5. Kalibrasyon Çözeltilerinin Hazırlanması

Kolistinin analizinde kullanılacak kalibrasyon eğrisini hazırlamak için ilaçsız plazma örneklerine 0,1 – 10 mg/L derişim aralığında olacak şekilde altı farklı nokta için standart kolistin eklenerek hazırlanmıştır. Standart eklenen plazma örnekleri numune çözeltilerinin hazırlanmasındaki işlem basamakları yapılarak gerçekleştirildikten sonra analiz edilmiştir.

3.6. Plazma Kolistin Miktar Tayini

Kolistinin plazmadan tayini için Gobin ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntem kullanılmıştır (3). Analizlerde oldukça yüksek hassasiyete sahip olan LC-MS/MS cihazı kullanılmıştır. Bu yöntemde, C18 kolon (150 mm x 3 mm, 3 µm) ve %0,1 formik asit: %0,1 formik asit içeren asetonitril (95:5, h/h) karışımı hareketli faz olarak kullanılmıştır. Gradient elüsyon programı 0. dakikadan 2. dakikaya kadar B hattı %5'de sabit tutulmuştur. 2. dakikadan 4. dakikaya B hattı derişimi %30 çıkarılmış ve 2 dakika boyunca sabit tutulmuştur. 2 dakika içinde tekrar %5'e indirilmiştir. Akış hızı 0,35 mL/dakika ve kolon fırın sıcaklığı 40 °C'dir. Kolistin için çalışılan Multiple-Reaction-Monitoring (MRM) koşulları; pozitif iyonizasyon modunda 42 eV'luk çarpışma enerjisi kullanılarak Kolistin B için 578,40 m/z → 101,10 m/z ve kolistin A

için 585,40 m/z → 101,10 m/z kütle parçalanmaları takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Alınan tüm örnekler -80 °C'de saklandıktan sonra kolistin miktar tayini açısından toplu olarak 15 Mart 2018 tarihinde analiz edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Niceliksel veriler ortanca, en büyük ve en küçük değerler veya ortalama± standart sapma (ss) şeklinde özetlenmiştir. Mann-Whitney U testi ve Ki kare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma 26 Nisan-18 Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yapılmıştır. Çalışma süresince takibi yapılan ve dahil olma kriterlerini karşılayan 53 hastanın 13'ü 3 günden kısa süreli kolistin kullandığından (6 hastada kolistin tedavisine devam edilmediği, 7 hasta kolistin kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmadan hayatını kaybettiği için, 3 hastadan onam alınamadığından, 6 hastanın durumu kan alınmasına uygun olmadığından ve 1 kan örneğinden ise analizler sonucunda yeterli serum elde edilemediğinden bu hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Sonuç olarak çalışmada toplam 30 hastanın verileri ve analiz sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 28-80 yaş aralığında olduğu ve yaş ortalamasının \pm ss 55,77 \pm 15,16 yıl olduğu saptanmıştır. Hastaların kolistin tedavisi ortanca (minimum-maksimum [min-maks]) değeri 13 (4-43) gün olarak bulunmuştur. İdeal kiloya göre verilen kolistin dozu ortalama \pm ss 1,86 \pm 0,76 mg/kg, normal kiloya göre verilen kolistin dozu ise ortalama \pm ss 1,80 \pm 0,80 mg/kg olarak belirlenmiştir. Hastalara ait demografik bilgilerle ilgili veriler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik verileri (n=30)

Yaş (yıl), ortalama±ss	55,77±15,16
Erkek n (%)	19 (64)
Ölçülen Vücut Ağırlığı (kg), ortalama±ss	65,25±16,24
İdeal Vücut Ağırlığı (kg), ortalama±ss	61,10±9,71
Vücut Kitle İndeksi (VKİ), (kg/m ²), ortanca (min-maks)	22,70 (15-42,40)
SOFA Skoru, ortanca (min-maks)	7 (1-19)
APACHE II, ortalama±ss	23,30±9,06
Eş zamanlı tanılar, n (%)	
- Sepsis	12 (40)
- Akut Solunum Yetmezliği	18 (60)
- Kardiyak Arrest	9 (30)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
- Diyabetes Mellitus	12 (40)
- Hipertansiyon	5 (16,7)
Tedavinin türü, n (%)	
Ampirik tedavi uygulananlar	12 (40)
Belirlenen mikroorganizmaya göre tedavi alanlar	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,33)
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (50)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6,66)
Yoğun bakımda yatış süresi (gün), ortanca (min-maks)	34,50 (11-121)
Günlük uygulanan kolistin dozu (mg), ortanca (min-maks)	200,00 (100-300)
Tedavi boyunca kümülatif kolistin dozu (mg), ortanca (min-maks)	2850 (600-8600)
Kolistin kullanım süresi (gün), ortanca (min-maks)	13 (4-43)
Vücut sıcaklığı (örnek alınan gün, en yüksek) (°C), ortanca (min-maks)	36,8 (36-39,2)
Sistolik kan basıncı (örnek alınan gün, en yüksek) (mmHg), ortalama±ss	127±24,27
Diastolik kan basıncı (örnek alınan gün, en yüksek) (mmHg), ortalama±ss	67,42±15,60
Kolistin vadi düzeyi (mg/L), ortalama±ss	15,78±9,31
Kolistin tepe düzeyi (mg/L), ortalama±ss	54,76±26,97
Başlangıç Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (mL/dk), ortanca (min-maks)	53,67 (7,78-463)
Başlangıçta kronik böbrek hastalığı tanısı olanlar, n (%)	3 (10)
7. günde RIFLE sınıflaması, n (%)	
-R (Risk)	10 (33,3)
-I (Injury)	4 (13,3)
-F (Failure)	3 (10)
Tedavinin sonunda RIFLE sınıflaması, n (%)	
-R (Risk)	3 (10)
-I (Injury)	5 (16,7)
-F (Failure)	4 (13,3)

min: minimum, maks: maksimum, ss: standart sapma

Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

Hastalardan kolistin örneği için kan alındığı ilk gün, kolistin tedavisinin 7. günü ve kolistin tedavisinin sonunda kaydedilen laboratuvar bulgularından böbrek fonksiyon testleri, albümin, potasyum, hemoglobin ve hematokrit değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar bulguları

	Tüm Hastalar (n=30)	7. Günde Nefrotoksisite Varlığı (n=10)	Tedavi Sonunda Nefrotoksisite Varlığı (n=12)
eGFR ilacın ilk günü (mL/dk)	53,67 (7,78-463,00)	-	-
eGFR örnek alınan gün	30,47 (7,73-429,00)	38,12 (11,15-364)	-
eGFR ilacın 7. günü	52,62 (10,36-429)	-	-
eGFR ilaç tedavinin sonu	33,63 (10,23-598)	-	21,65 (10,23-161)
Kreatinin ilacın ilk günü (mg/dL)	1,01 (0,22-8,16)	-	-
Kreatinin örnek alınan gün	1,01 (0,22-8,18)	-	-
Kreatinin ilacın 7. günü	1,70 (0,2-5,70)	2,4±1,61	-
Kreatinin ilaç tedavinin sonu	1,22 (0,01-6,44)	-	1,51±1,5
Albumin ilacın ilk günü (g/dL)	2,42 (1,57-4,30)	-	-
Albumin örnek alınan gün	2,48 ± 0,49	-	-
Albumin ilacın 7. günü	2,55 ± 0,51	2,53±0,42	-
Albumin ilaç tedavinin sonu	2,43 (1,53-3,76)	-	2,29±0,36
Potasyum ilacın ilk günü (mmol/L)	4,26 ± 0,81	-	-
Potasyum ilacın 7. günü	-	4,26±0,98	-
Potasyum ilaç tedavinin sonu	4,18 (3,34-6,57)	-	4,75±1,06
Hemoglobin ilacın ilk günü (gr/dL)	8,95 (6,20-16,50)	-	-
Hemoglobin ilacın 7. günü	-	9,01±2,89	-
Hemoglobin ilaç tedavinin sonu	9,25 (6,5-15,60)	-	9,21±1,61
Hematokrit ilacın ilk günü (%)	27,35 (18,50-52,40)	-	-
Hematokrit ilacın 7. günü	-	28,21±10,36	-
Hematokrit ilaç tedavinin sonu	27,50 (19,30-52,30)	-	28,01±4,99

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum-maksimum), gösteren veriler için ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir.

RIFLE kriterlerine göre kolistin tedavisinin 7. gününde ve sonunda böbrek fonksiyonlarının sınıflandırılması Tablo 4.3.'te gösterilmiştir. Tedavinin 7. gününün sonunda 10 (%33,3) hastada, tedavi sonunda ise 12 (%40) hastada akut böbrek yetmezliği görülmüştür. Tedavinin 7. günü akut böbrek yetmezliği görülen 10 hastanın 3'ünde kolistin tedavisi sonunda riskin ortadan kalktığı, bir hastada riskin

hasara dönüştüğü, bir hastada ise hasarın yetmezliğe ilerlediği saptanmıştır. İki hastada 7. gün hasar varken tedavi sonunda da hasar olarak devam ettiği ve 3 hastada görülen yetmezliğin de yine yetmezlik olarak devam ettiği görülmüştür. Tedavinin 7. günü akut böbrek yetmezliğine rastlanmayan 20 hastanın, tedavi sonunda 2'sinde risk, 1'inde hasar ve 1'inde de yetmezlik gözlenmiştir.

RIFLE sınıflandırmasına göre kayıp oranını hesaplamak için hastayı en az 4 hafta, son dönem böbrek yetmezliğini hesaplamak için ise hastayı en az 3 ay izlenmesi gerektiğinden, "kayıp" ve "son dönem böbrek yetmezliği" varlığı bu çalışmada değerlendirilememiştir.

Tablo 4.3. Hastaların RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılması (n=30)

Kriterler	7. Gün, n (%)	Tedavi sonu, n (%)
Hasar gelişmeyen	20 (66,7)	18 (60)
Risk	4 (13,3)	3 (10)
Hasar	3 (10)	5 (16,7)
Yetmezlik	3 (10)	4 (13,3)
Kayıp	0	0
Son dönem böbrek yetmezliği	0	0

Kolistin tedavisine başladıktan ortanca (min-maks) olarak 5 (3-12) gün sonra örnek alımı gerçekleştirilmiştir. Vadi düzeyi için alınan örnekten ortalama±ss 12±6,61 dakika sonra kolistin infüzyonuna başlandığı, 20 (10-30) dakika ortanca (min-maks) infüzyon süresini takiben ortalama±ss 37,33±19,51 dakika sonra tepe düzeyi için örnek alındığı saptanmıştır. Kolistin miktar tayini için alınan örneklerle ilgili parametreler Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Kolistin izlemi için örnek alımı ile ilgili parametrelere ait süreler (n=30)

Vadi düzeyi için örnek alım zamanı ile santrifüje başlama zamanı arasında geçen süre (dakika), ortanca (min-maks)	10,00 (3-30)
İnfüzyon bitim zamanı ile tepe düzeyi örnek alım zamanı arasında geçen süre (dakika), ortalama±ss	37,33±19,51
Tepe düzeyi için örnek alım zamanı ile santrifüje başlama zamanı arasında geçen süre (dakika), ortanca (min-maks)	10,00 (2-40)
İnfüzyon süresi (dakika), ortanca (min-maks)	20,00 (10-30)
Tedaviye başladıktan sonra kolistin örneği alınması için geçen süre (gün), ortanca (min-maks)	5 (3-12)

Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum-maksimum), gösteren veriler için ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir.

Kolistin tedavisinin 7. günde nefrotoksisite gelişen (n=10) ve gelişmeyen (n=20) hastaların yaşı, ideal vücut ağırlığı, SOFA skoru, günlük kolistin dozu, 7 günlük toplam kolistin dozu, kolistin vadi düzeyi, kolistin tepe düzeyi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, kreatinin değeri, dahiliye yoğun bakım ünitesinde yatış süresi karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.5.) (p>0,05).

Tablo 4.5. Kolistin tedavisinin 7. gününde nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik verileri

	Nefrotoksisite gelişmeyenler (n=20) (ortalama±ss)	Nefrotoksisite gelişenler (n=10) (ortalama±ss)	P
	7. Gün		
Yaş, yıl	54,75±16,29	57,80±14,60	0,612
İdeal vücut ağırlığı (kg)	61,20±10,97	60,90±7,07	0,938
SOFA Skoru yatışın ilk günü *	7,52±4,56	7,9±3,63	0,49
Kolistin kullanım süresi (gün)	16,80±9,79	12,80±8,96	0,209
Günlük kolistin dozu (mg) *	217,50±79,92	227±67,17	0,564
7 günlük toplam kolistin dozu (mg) *	1446,25±561,20	1590±600,83	0,682
Vadi düzeyi (mg/L)	16,50±10,24	14,50±7,23	0,586
Tepe düzeyi (mg/L)	59,40±28,84	45,30±21,04	0,182
eGFR (mL/dk) *	146,39±150,70	42,91±20,15	0,182
Kreatinin (mg/dL) *	1,50±1,72	1,88±1,45	0,308
Albumin _{7.gün} (g/dl)	2,41±0,82	2,29±0,36	0,645
Potasyum _{7.gün} (mmol/L) *	4,34±0,80	4,75±1,06	0,303
Hemoglobin _{7.gün} (gr/dl) *	9,65±2,06	9,21±1,61	0,746
Hematokrit _{7.gün} (%) *	29,87±7,2	28,01±4,99	0,746
Yoğun bakımda yatış süresi (gün) *	37 (11-121)	27,5 (18-86)	0,378

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum-maksimum), gösteren veriler için ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir.

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kolistin tedavisinin son gününde nefrotoksisite gelişen (n=12) ve gelişmeyen (n=18) hastaların yaşı, ideal vücut ağırlığı, SOFA skoru, günlük kolistin dozu, 7 günlük toplam kolistin dozu, kolistin vadi düzeyi, kolistin tepe düzeyi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, kreatinin değeri, dahiliye yoğun bakım ünitesinde yatış süresi karşılaştırıldığında, gruplar arasında sadece eGFR düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 4.6.) (p=0,037).

Tablo 4.6. Tedavinin sonunda nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

	Nefrotoksisite gelişmeyenler (n=18) (ortalama±ss)	Nefrotoksisite gelişenler (n=12) (ortalama±ss)	P
	Tedavinin Sonu		
Yaş (yıl)	52,06±16,64	61,33±10,99	0,077
İdeal vücut ağırlığı (kg)	62,55±10,57	58,19±8,2	0,324
SOFA Skoru yatışın ilk günü*	7,17±4,50	8,33±3,82	0,94
Günlük kolistin dozu (mg)*	216,67±80,44	226±68,66	0,573
Vadi düzeyi (mg/L)	14,78±9,08	17,27±2,84	0,483
Tepe düzeyi (mg/L)	56,38±27,15	52,33±27,70	0,695
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)*	52,61±35,16	35,67±21,05	0,185
eGFR (mL/dk)*	137,63 (10,3-598)	21,68 (10,2-161)	0,037
Kreatinin tedavi sonu (mg/dL)*	1,01 (0,1-6,4)	1,34 (0,1-5,24)	0,78
Albumin tedavi sonu (g/dl)	2,41±0,82	2,29±0,36	0,645
Potasyum tedavi sonu (mmol/L)*	4,34±0,80	4,75±1,06	0,303
Hemoglobin tedavi sonu (gr/dl)*	9,65±2,06	9,21±1,61	0,746
Hematokrit tedavi sonu (%)*	29,87±7,2	28,01±4,99	0,746

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum-maksimum), gösteren veriler için ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir.

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen eşlik eden hastalıkların sepsis, diyabetes mellitus, hipertansiyon, akut solunum yetmezliği ve kardiyak arrest olduğu saptanmıştır. Bu eşlik eden hastalıkların, cinsiyetin ve mortalitenin kolistin vadi ve tepe düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır (Tablo 4.7.). Eş zamanlı hipertansiyon görülen hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Hipertansiyon görülen 5 hastanın ortalama±ss vadi düzeyi 15,85±7,25 mg/L ve tepe düzeyi 46,23±27,78 mg/L olarak, akut solunum yetmezliği görülen 18 hastanın ise ortalama±ss vadi düzeyi 21,24±4,66 mg/L ve tepe düzeyi 58,50±16,21 mg/L olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'sinde (%66,7) kolistin tedavisi sonlandırıldıktan 33,37±18,99 gün sonra mortalite görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı mortalite sayısı ile vadi düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,036). Mortalite görülmeyen ve görülen hastaların kolistin vadi ve tepe düzeyleri Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.

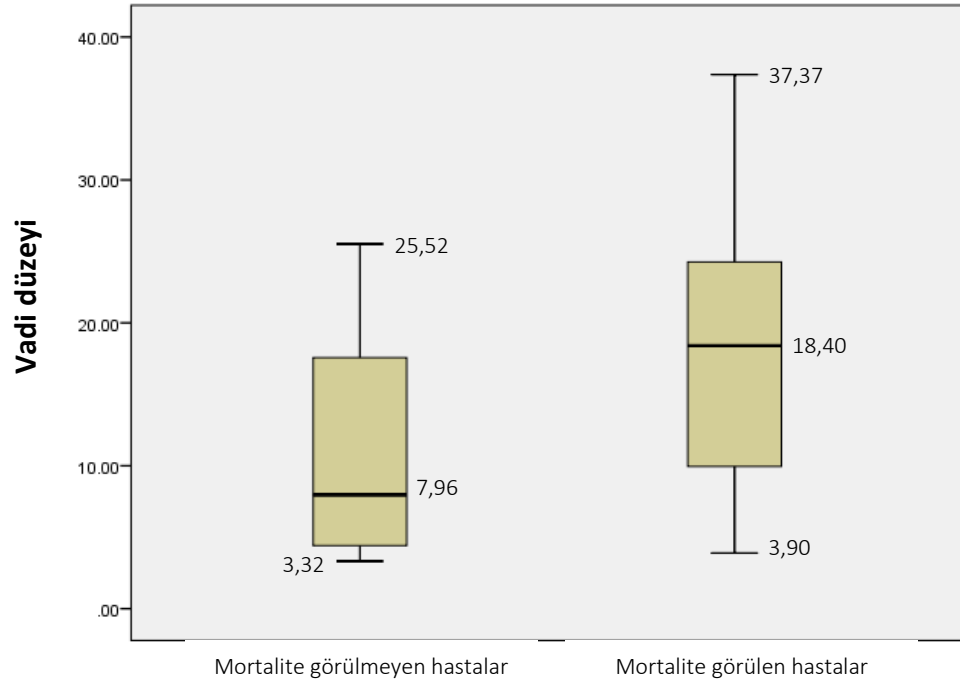
Kolistin dozunun tepe düzeyi ile değerlendirilen veriler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7) (p>0,05).

Tablo 4.7. Hastalarda en sık görülen komorbiditeler, cinsiyet ve mortalite ile vadi ve tepe düzeyleri arasındaki ilişki

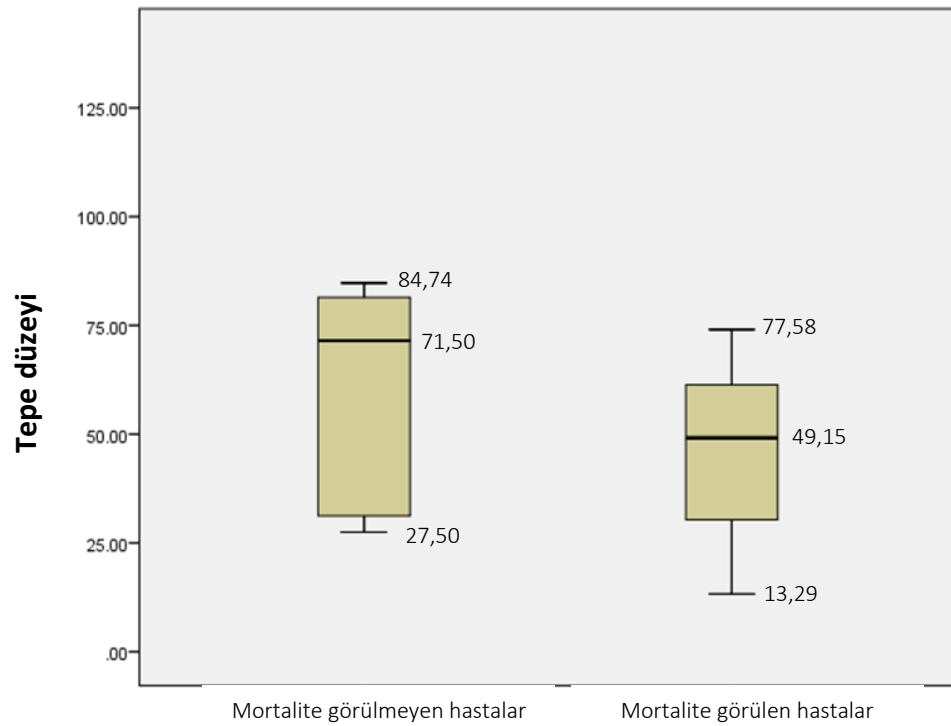
	Vadi düzeyi, mg/L (n=30)		Tepe Düzeyi, mg/L (n=30)	
	(ortalama±ss)	p	(ortalama±ss)	p
Sepsis (n=12)	15,21±8,44	0,79	50,7±31,02	0,51
Sepsis görülmeyen (n=18)	16,16±10,07		57,47±24,47	
Diyabetes Mellitus (n=12)	19,47±10,10	0,076	56,28±36,24	0,828
Diyabetes Mellitus olmayan (n=12)	13,32±8,11		53,75±19,70	
Kardiyak Arrest* (n=9)	18,23±8,62	0,355	54,61±28,28	0,859
Kardiyak Arrest görülmeyen (n=21)	14,73±9,59		54,83±27,10	
Cinsiyet*		0,766		0,25
Kadın (n=11)	16,46±10,19		61,41±30,76	
Erkek (n=19)	15,38±9,03		50,91±24,56	
Mortalite (n=20)	18,27±9,23	0,036	51,58±28,77	0,124
Mortalite görülmeyen (n=10)	10,79±7,60			

ss: standart sapma

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Şekil 4.1. Mortalite görülmeyen ve mortalite görülen hastalarda kolistin vadi düzeyleri (şekilde ortanca, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir).



Şekil 4.2. Mortalite görülmeyen ve mortalite görülen hastalarda kolistin tepe düzeyleri (şekilde ortanca, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir).

Mortalite görülen ve görülmeyen hastaların yaş, kilo, ideal vücut ağırlığı, günlük kolistin dozu, toplam kolistin dozu, SOFA skoru, kolistin tedavi süresi ve yoğun

bakım ünitesinde yatış süresi karşılaştırıldığında, ideal vücut ağırlığı, SOFA skoru, kolistin tedavi süresi, yoğun bakımda yatış süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4.8.) ($p < 0,05$). Mortalite görülen 20 hastanın 13'ünde mortalite süresi 28 günden kısa olduğu için 28 günlük veya 30 günlük mortalite değerlendirilememiştir.

Tablo 4.8. Hastanın klinik özelliklerine bağlı mortalite

	Mortalite görülen (n=20) (ortalama±ss)	Mortalite görülmeyen (n=10) (ortalama±ss)	p değeri
Yaş (yıl)	59,75±12,69	47,8±17,6	0,039
Kilo (kg)	66,1±15,27	63,55±18,77	0,693
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	6 (54,5)	5 (45,5)	0,250
Erkek	14 (73,7)	5 (26,3)	
İdeal vücut ağırlığı (kg)	63,60±8,2	56,10±10,97	0,044
Günlük kolistin dozu (mg)*	165 (100-300)	300 (130-300)	0,120
Toplam aldığı kolistin dozu (mg)	2675±1836	3941±2266	0,111
APACHE II	25,06±11,12	28,1±11,13	0,84
SOFA skoru	10,3±4,80	3,9±1,59	0,001
Kolistin tedavi süresi (gün)*	13,10±8,18	20,20±10,76	0,044
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)*	36,80±24,03	63,90±36,67	0,028

ss: standart sapma

Normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kolistin tedavisinin 7. günü nefrotoksisite gelişen hastalar ile tüm hastalar arasında ve tedavinin sonunda nefrotoksisite gelişen hastalar ile tüm hastalar cinsiyet, mortalite, diyabetes mellitus varlığı, meropenem kullanımı ve vazopressör kullanımı açısından Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.9.) ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar ile tüm hastalar arasında cinsiyet, mortalite, diyabetes mellitus varlığı, meropenem kullanımı ve vazopressör kullanımının karşılaştırılması

	Tüm hastalar		7. gün nefrotoksisite gelişenler (n=10)			Tedavi sonunda nefrotoksisite gelişmeyenler (n=12)		
	n	%	n	%	p	n	%	p
Cinsiyet					0,592			0,466
kadın	11	36,7	3	30		5	41,7	
erkek	19	63,3	7	70		7	58,3	
Diyabetes Mellitus					0,429			0,412
var	12	40	7	70		4	33,4	
yok	18	60	3	30		8	66,6	
Mortalite					0,784			0,117
var	20	66,7	7	70		10	83,3	
yok	10	33,3	3	30		2	16,7	
Meropenem kullanımı					0,284			0,534
var	19	63,3	5	50		8	66,6	
yok	11	36,7	5	50		4	33,4	
Vazopressör kullanımı					0,193			0,164
var	13	43,3	4	40		7	58,3	
yok	17	56,7	6	60		5	41,7	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Ciddi nefrotoksik yan etkileri nedeniyle 1980 yılında kullanımına ara verilen kolistin, birçok antibiyotiğe direnç gelişimi nedeniyle 2000'li yıllarda tekrar klinik kullanıma girmiş olsa da nefrotoksik yan etkileri halen endişe kaynağı oluşturmaktadır (11,41). Bu tez çalışmasında hastalara yoğun bakım ünitesine yattıktan sonra ortanca (min-maks) 14. günde (aralık: 1-81) kolistin tedavisi başlanmıştır. Yapılan bu prospektif çalışmada 30 hastanın kolistin vadi ve tepe konsantrasyonları ölçülerek; RIFLE sınıflaması kullanılarak hastalarda değerlendirilen nefrotoksisite durumu ile etki edebileceği düşünülen parametrelerin ilişkileri araştırılmıştır.

Pogue ve arkadaşları tarafından 5 yıl boyunca kolistin tedavisi alan 126 yoğun bakım hastasının retrospektif değerlendirildiği kohort araştırmada, tedavi sonunda RIFLE kriterleri ile tanımlanan nefrotoksisite gelişme oranı %43 olarak bulunmuştur. Nefrotoksisite gelişen bu hastalarda risk %13, hasar %17, yetmezlik ise %13 oranında saptanmıştır (34). Bu tez çalışmasında da benzer şekilde kolistin tedavisinin 7. gününde nefrotoksisite gelişme oranı %33,3, tedavinin sonunda ise %40 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin 7. gününde risk %13, hasar ve yetmezlik %10 oranında gelişmiştir. Tedavi sonunda ise bu oranların sırasıyla %10, %16,7 ve %13,3 olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.3.). Literatürde yer alan kolistin kullanan hastalar ile yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında; renal risk oranı %15-44, hasar gelişme oranı %5-47 arasında, yetmezlik gelişme oranı ise %13-80 arasında değişmektedir (92). Nefrotoksisiteyi değerlendirmek için kullanılan ölçütlerin farklı olması [RIFLE, Akut Böbrek Hasarı Ağı (Acute Kidney Injury Network, AKIN)], kolistin doz birimlerinin (mg kolistimetat sodyum, IU kolistin baz, mg kolistin baz gibi) yetersiz tanımlanması, tedavilerde kullanılan kolistin dozlarının farklılık göstermesi, değerlendirilen hasta popülasyonlarının farklılığı gibi nedenler çalışmalar arasında kolistine bağlı nefrotoksisite oranlarında değişkenliğe neden olmaktadır (20). Bu tez çalışmasında kolistine bağlı gelişen risk, hasar ve yetmezlik oranları, literatürde yer alan diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu farklılığın, literatürde yer alan eski çalışmalarda genel olarak kolistin sülfatın kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Günümüzde kolistin sülfat yerine kolistimetat

sodyumun tercih edilmekte ve kolistin formülasyonları eskiye göre daha iyi saflaştırılmaktadır. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlamasının daha doğru yapılması, (eş zamanlı kullanılan) nefrotoksik ajanların kullanılmamasının göz önünde tutulması gibi diğer nedenlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürde yaş artışının kolistin kaynaklı böbrek hasarı gelişimini artırdığını (93) ve ileri yaşın böbrek hasarı gelişimi için risk faktörü olmadığını (94) gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında da hasta sayısının azlığı nedeniyle yaş aralıklarına göre gruplandırma ve karşılaştırma yapılamamıştır. Tedavinin hem 7. gününde ($p=0,612$) hem de sonunda ($p=0,077$) nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Bkz. Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.). Yaş ile kolistin kaynaklı nefrotoksisite arasındaki ilişki literatürde netlik kazanmamış olsa da yaşlanmaya bağlı olarak böbrek fonksiyonları da azaldığından, kolistin tedavisi alan yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi gerektiği önerilmektedir (95).

Kolistin tedavisinde kabul gören standart bir doz rejimi bulunmamaktadır. Kolistin tedavisinde daha çok üretici firmaların önerileri doğrultusunda doz ayarlaması yapılmaktadır (95). Yapılan çalışmalarda hastalara verilen ortalama günlük kolistin dozu ile akut böbrek hasarı gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (66, 67, 96, 97, 98). Hartzell ve arkadaşları tarafından kolistin tedavisi alan 66 hastanın retrospektif incelenmesi ile yapılan çalışmada, diğer çalışmaların sonuçlarından farklı olarak böbrek hasarının toplam kümülatif kolistin dozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,05$) (71). Temocin ve arkadaşları tarafından yapılan, kolistin kullanan hastalarda RIFLE kriterlerine göre nefrotoksisite gelişiminin sınıflandırıldığı bir çalışmada, kümülatif kolistin dozu $1591,9\pm 751$ mg'a ulaştığında nefrotoksisite geliştiği saptanmıştır (99). Bu tez çalışmasında kolistin tedavisinin 7. gününde nefrotoksisite gelişen hastalarda ortalama \pm ss kümülatif kolistin dozu ($1590\pm 600,83$ mg) ve nefrotoksisite gelişmeyenlere ($1446,25\pm 561,20$ mg) göre daha yüksek olsa da anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,682$). Ayrıca Melda ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi ($p=0,146$) bu tez çalışmasında da kolistinin ortalama \pm ss günlük dozunun akut

böbrek hasarı gelişenlerde ($227\pm 67,17$ mg/gün) ve gelişmeyenlerde ($217,50\pm 79,92$ mg/gün) istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür ($p=0,564$) (100). Diğer çalışmalar gibi bu tez çalışmasında da günlük kolistin dozu nefrotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak saptanmamıştır. Kolistin tedavisine başlanan hastalarda özellikle tedavinin ilk haftası tamamlandığında hastaların nefrotoksisite açısından değerlendirilmesi göz önünde tutulmalıdır.

Hartzell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek hasarının kolistin tedavi süresi ($19,3\pm 9,8$ gün) ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,002$) (71). DeRyke ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise nefrotoksisite görülen hastalarda, kolistin tedavisinin ilk 5 günü içerisinde nefrotoksisitenin geliştiği saptanmıştır. Bu hastaların günlük aldıkları kolistin dozunun nefrotoksisite gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,019$) (35). Bu tez çalışmasında hastaların kolistin kullanma süreleri ile nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,209$). Yapılan çalışmalarda kolistin kullanma süresinin uzun olmasının direnç gelişimi riskini artırdığı belirtilse de (101, 102), bu sürenin sayısal ifadesi konusunda net bir bilgi yer almamaktadır. Wangchinda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama 13,5 gün kolistin kullanma süresinin direnç gelişimini artırdığı ($p<0,05$) bildirilmiştir (102). Kolistin tedavisine uzun süre devam edilmesi hem nefrotoksisite hem de direnç gelişimi için riskli olabileceğinden hastaların klinik durumlarının yakından izlenmesi önem taşımaktadır.

Pogue ve arkadaşları tarafından yapılan ve kolistin tedavisi alan 126 hastayı kapsayan çalışmada, diyabetes mellitus tanısı olan hastaların nefrotoksisite gelişimi için yüksek risk altında oldukları gözlenmiştir ($p=0,03$) (34). Melda ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi ($p=0,865$) bu tez çalışmasında ise Pogue ve arkadaşlarının çalışmasının aksine, diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda kolistin tedavi sonunda nefrotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,412$) (100). Ancak, diyabetes mellitusun komplikasyonları arasında yer alan nefropati gelişimi hastalığın süresi ve kan şekerinin kontrol altında tutulamaması gibi çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak ortaya çıksa da nefrotoksik bir ilacın birlikte kullanılmasının böbrek hasarını hızlandıracağı dikkate alınmalıdır.

Pogue ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca nefrotoksik ilaç kullanan hastaların kolistin kaynaklı nefrotoksisite gelişimi için yüksek risk altında oldukları bildirilmiştir ($p=0,04$) (34). Kolistin ile aminoglikozidlerin eş zamanlı kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda, bu iki ilacın birlikte kullanımının nefrotoksisite riskini artırmadığı görülmüştür (92, 98). Bu tez çalışmasında kolistin ile birlikte eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımına rastlanmadığından böyle bir değerlendirme yapılamamıştır. Ancak, gerekli olduğu durumlarda kolistin ile eş zamanlı aminoglikozid kullanımının, hastanın yakın takip edilmesi koşuluyla sakıncalı olmadığı bildirilmiştir (92).

DeRyke ve arkadaşları tarafından yapılan kolistin tedavisi alan 30 hastanın değerlendirildiği çalışmada vazopressör ilaç alan 4 hastada nefrotoksisite gelişmiştir. Vazopressör ilaçların kolistin ile eş zamanlı kullanılmasının nefrotoksisite gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir (35). Başarık Aydoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vazopressör ilaç kullanımının kolistin kaynaklı nefrotoksisite için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ($p=0,005$) (103). Bu tez çalışmasında ise tedavi sonunda nefrotoksisite gelişen 12 hastanın 7'sinin vazopressör ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Diğer çalışmadan farklı olarak vazopressör ilaç kullanan ve tedavi sonunda nefrotoksisite gelişen ve nefrotoksisite gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0,164$). Yapılan çalışmalarda kullanılan vazopressör ilaçların dozları ve süreleri belirtilmediğinden, çalışmalar arası farklılığın bunlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sorli ve arkadaşları 102 hasta ile yaptıkları prospektif kohortta, böbrek yetmezliğini öngören kolistin vadi düzeyinin tedavinin 7. gününde 3,33 mg/L (duyarlılık oranı %46; özgüllük oranı %100) ve tedavinin sonunda ise 2,42 mg/L (duyarlılık oranı %42; özgüllük oranı %96) olduğu belirtilmiştir. Pozitif prediktif değerler ise sırasıyla %100 ve %87,5; negatif prediktif değerler sırasıyla %84,4 ve %62,8 olarak bildirilmiştir. Tedavinin 7. gününde nefrotoksisite gelişen hastaların ortanca (min-maks) kolistin vadi düzeyi 0,78 mg/L (aralık: 0,11-3,2), ortanca (min-maks) kolistin tepe düzeyi 0,78 mg/L (aralık: 0,15-3); tedavi sonunda nefrotoksisite gelişen hastaların ortanca (min-maks) kolistin vadi düzeyi 0,7 mg/L (aralık: 0,11-5,7),

ortanca (min-maks) kolistin tepe düzeyi ise 0,74 mg/L (aralık: 0,15-6,10) olarak bulunmuştur (66). Bu tez çalışmasında tedavinin 7. gününde nefrotoksisite gelişen hastaların ortalama \pm ss kolistin vadi düzeyinin 14,50 \pm 7,23 mg/L, ortalama \pm ss tepe düzeyinin ise 45,30 \pm 21,04 mg/L olduğu ve tedavi sonunda nefrotoksisite gelişen hastaların ortalama \pm ss kolistin vadi düzeyinin 17,27 \pm 2,84 mg/L, ortalama \pm ss tepe düzeyinin ise 52,33 \pm 27,70 mg/L olduğu saptanmıştır. Tedavinin 7. gününde ve tedavinin sonunda akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalarda kolistin vadi ve tepe düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kolistin tedavisi alan hastaların rutin izlemi için kılavuzlarda yer alan vadi ve tepe düzey aralıkları bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında, Sorli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucunda buldukları ortalama vadi ve tepe konsantrasyonlarından oldukça yüksek değerler bulunmuştur. Ancak, Plachouras ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da Sorli ve arkadaşları tarafından belirtilenlerden daha yüksek değerlerde kolistin kan konsantrasyonları bildirilmiştir (104, 105, 106). Bu tez çalışmasında hastalara uygulanan preparatların (Kolisod® veya Colimycin®) içeriğindeki kolistimetat sodyum zamanla hidrolize olarak kolistine dönüşmekte ve vadi veya tepe düzeylerini belirlemek için yapılan analiz sonucu kolistin konsantrasyonu tayin edilmektedir. Hastalardan kan numuneleri alındıktan sonra zaman kaybetmeden santrifüj işlemi yapıp santrifüj sonucunda elde edilen serum kısmı alınarak, hızla -80° de dondurulduğunda numunelerdeki kolistimetat sodyum kontrolsüz biçimde kolistine hidroliz olmaya devam edebildiğinden analiz sonuçlarında hata görülmesine, yüksek vadi ve tepe düzeyleri ölçülmesine neden olabilmektedir (105).

Ayrıca analiz için kullanılan cihazların da analiz sonuçlarına etkisi olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, iki hastadan alınan iki plazma örneklerinden birisi hidrolize edilerek diğeri ise hidrolize edilmeden iki farklı model LC-MS/MS sisteminde (TSQ Endura, TSQ Quantum Access Max) analiz edilmiştir. TSQ Quantum Access Max modelinde TSQ Endura modeline göre hem hidrolize edilmiş (sırasıyla 4,2 mg/L ve 4,4 mg/L) hem de edilmemiş (sırasıyla 4,2 mg/L ve 1,8 mg/L) örneklerde daha yüksek sonuçların ölçüldüğü bildirilmiştir (83). Bu tez çalışmasında farklı bir marka LC-

MS/MS kullanılarak analizler yapılmıştır. Kolistinin plazmadan tayini için Gobin ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntem (3) kullanılarak analizlerde oldukça yüksek hassasiyete sahip olan LC-MS/MS (Shimadzu 8030) ile yapılmış olsa da marka ve model farklılığının da sonuçlar üzerine etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Türkiye’de kolistin kullanan hastalarda farklı skorlama sistemleri kullanılarak nefrotoksisitenin değerlendirildiği ve risk faktörlerinin belirlendiği çalışmalar yapılsa da yerli firmalar tarafından üretilen kolistin preparatları (Kolisod® veya Colimycin®) kullanılarak vadi ve tepe düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma daha önce yapılmadığından, bu tez çalışmasının bulguları ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu çalışma yüksek lisans tezi kapsamında yapıldığı için süre kısıtlaması bulunduğu ve çalışma prospektif olarak gerçekleştirildiği için hasta sayısı kısıtlı sayıda kalmıştır. Hasta sayısının azlığı nedeniyle eş zamanlı kullanılan diğer nefrotoksik ilaçların etkisi değerlendirilememiştir. Kolistin tedavisi alan hastaları karşılaştırmak için uygun bir referans grup veya kontrol grubu yer almadığından yüksek doz kolistin tedavisi alan hastalar ile standart doz kolistin tedavisi alan hastaların karşılaştırılması yapılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasındaki hastalara hastaneye yatışın ortalama 14. gününde kolistin tedavisi başlanmış ve ortalama 5 gün sonra vadi-tepe konsantrasyonları ölçülmüştür. Analiz sonucunda ölçülen konsantrasyonların literatürde yer alan bazı çalışmalara göre yüksek olduğu görülmektedir. Buna rağmen MDR gram negatif bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kolistin kullanımı ile gelişen nefrotoksisite oranları literatür ile benzer, hatta bazı çalışmalar ile kıyaslandığında daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Nefrotoksisite gelişimi açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde toksisite için istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ileri yaşı olan hastalarda nefrotoksisitenin daha yüksek oranda görüldüğü; nefrotoksisite gelişen hastalarda günlük ve kümülatif kolistin dozlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle kolistin kullanılan hastaların, nefrotoksisite gelişmesi açısından dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

- Türkiye’de kolistin tedavisi alan hastaların vadi ve tepe düzeylerinin ölçüldüğü ve nefrotoksisite ile ilişkilendirildiği ilk çalışma olan bu tez çalışmasında, hastaların vadi-tepe düzeylerinin nefrotoksisite oluşumu için risk faktörü olmadığı görülmektedir.
- RIFLE kriterlerine göre kolistin vadi ve tepe düzeyleri ile nefrotoksisite arasında anlamlı ilişki olmadığı görülse de hastaların GFR ortalamaları ve mortalite oranlarının düştüğü görülmektedir.
- Kolistin MDR gram negatif bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlara karşı son çare ilaçlardan biri olması nedeniyle kolistin uygun endikasyonlarda uygun doz, uygun süre ve uygun kombinasyonlarla akılcı kullanımı önem taşımaktadır.
- Kolistin kan düzeylerinin örnek alımını hemen takiben değerlendirildiği, ölçülen sonuçlar doğrultusunda hastada kolistin tedavisinin değerlendirildiği daha geniş hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Mathew R, Elias M. What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them? *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2018;13(10):889-892.
2. OECD, WHO, FAO, OIE. Tackling Antimicrobial Resistance Ensuring Sustainable R&D [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 10 Nisan 2019]. Erişim adresi: <http://www.oecd.org/g20/summits/hamburg/Tackling-Antimicrobial-Resistance-Ensuring-Sustainable-RD.pdf>.
3. World Health Organization, What is the difference between antibiotic and antimicrobial resistance? [Internet]. [Erişim Tarihi 21 Nisan 2019]. Erişim adresi: <http://www.emro.who.int/health-topics/drug-resistance/what-is-the-difference-between-antibiotic-and-antimicrobial-resistance.html>.
4. Aldo T, Rino R. Changing Priorities in Vaccinology: Antibiotic Resistance Moving to the Top. 2018;9:1068.
5. Centers for Disease Control and Prevention, About Antimicrobial Resistance [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 26 Nisan 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>.
6. Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopaedic infections. *J Orthop Res*. 2018;36(1):22-32.
7. House of Commons Health and Social Care Committee. Antimicrobial resistance, London: Health and Social Care Committee; 2018. Eleventh report of session 2017-19.
8. OECD. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, Paris: OECD Health Policy Studies, OECD Publishing; 2018.
9. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, ve ark. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-8.
10. Kwa AL, Tam VH, Falagas ME. Polymyxins: A review of the current status including recent developments. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(10):870-83.
11. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A 3rd, ve ark. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy*. 2010;30(12):1279-91.
12. Zakuan ZD, Suresh K. Rational use of intravenous polymyxin B and colistin: A review. *Med J Malaysia*. 2018;73(5):351-359.
13. Li J, Coulthard K, Milne R, Nation RL, Conway S, Peckham D, ve ark. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(6):987-992.

14. Ayşe S, Serap S, Onur K, Dilara Ö, Ayşe K, Zeynep Ç, ve ark. Ülkemizde klinik enterobacteriaceae izolatlarında plazmit aracılı kolistin direnç genlerini (mcr-1 ve mcr-2) araştıran çok merkezli çalışmaya ait sonuçlar. Mikrobiyoloji Bülteni. 2017;51(3):299-303.
15. Wang R, Dorp L, Shaw LP, Bradley P, Wang Q, Wang X, ve ark. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene mcr-1. Nat Commun. 2018;9(1):1179.
16. Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(1):126-35.
17. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. Lancet Infect Dis. 2015;15(2):225-34.
18. Grégoire N, Aranzana-Climent V, Magréault S, Marchand S, Couet W. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin. Clin Pharmacokinet. 2017;56(12):1441-1460.
19. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. American Society for Microbiology. 2017;30(2):557-596.
20. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(11):1687-701.
21. Orwa JA, Govaerts R, Busson R, Roets E, Van Schepdael A, Hoogmartens J. Isolation and structural characterization of colistin components. J Antibiot. 2001;54(7):595-599.
22. Li J, Coulthard K, Milne R, Nation RL, Conway S, Peckham D, ve ark. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother. 2003;52(6):987-992.
23. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(4):1364-1370.
24. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Roger R N. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(6):1953-1958.
25. Danner RL, Joiner KA, Rubin M, Patterson WH, Johnson N, Ayers KM, ve ark. Purification, toxicity, and antiendotoxin activity of polymyxin B nonapeptide. Antimicrob Agents Chemother 1989;33(9):1428-34.
26. EPAR summary for the public Colobreathe. United Kingdom: European Medicines Agency [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 15 Nisan 2019]. Erişim adresi: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/colobreathe>.

27. Coly-Mycin® M Parenteral [Internet]. 2013 [Erişim Tarihi 5 Haziran 2018]. Erişim adresi:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050108s030lbl.pdf.
28. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, ve ark. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: How do they perform? *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):552-558.
29. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(1):11–25.
30. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, ve ark. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):589-601.
31. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):30.
32. Glascott EL. Polymyxin B or polymyxin E: does it really matter? *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2018;48:492-495.
33. Stanford Medication Usage Guide Polymyxin B & Colistin [Internet]. [Erişim Tarihi 3 Haziran 2019]. Erişim Adresi:
http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_1210225284/panel_0/download/file.res/SMUGPolymyxinB%20vs%20Colistin.pdf
34. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, ve ark. Incidence of and risk factors for colistin associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):879-84.
35. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4503-5.
36. Kolisod Kullanma Talimatı [Internet]. [Erişim Tarihi 20 Nisan 2018]. Erişim Adresi:
<http://www.vemilac.com/yonet/plugins/kcfinder/upload/files/talimat/Kolisod.pdf>
37. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):801-810.
38. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, ve ark. Highdose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1720-1726.
39. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, ve ark. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3284-94.

40. Kift EV, Maartens G, Bamford C. Systematic review of the evidence for rational dosing of colistin. *South African Med J*. 2014;104(3):183-186.
41. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2009;22(6):535-543.
42. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):449-65.
43. Gül Y, Tümer G. Çoklu dirençli gram negatif mikroorganizmalara bağlı nozokomiyal pnömoni tedavisinde inhaler kolistin kullanımı. *FLORA*. 2013;18(3):105-112.
44. Şua S, Nebahat D. Kolistin. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(4):182-187.
45. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(3):213-223.
46. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, ve ark. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4241-4249.
47. Azad MA, Huang JX, Cooper MA, Roberts KD, Thompson PE, Nation RL, ve ark. Structure-activity relationships for the binding of polymyxins with human alpha-1-acid glycoprotein. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(3):278-91.
48. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care*. 2015;3(1):3.
49. Mizuyachi K, Hara K, Wakamatsu A, ve ark. Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous colistin methanesulfonate sodium in Japanese healthy male subjects. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2261-2270.
50. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, ve ark. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3430-6.
51. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Johnson DW. A simple method for the assay of colistin in human plasma, using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate in solid-phase extraction cartridges and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;761(2):167-175.
52. Gupta S, Govil D, Kakar PN, Prakash O, Arora D, Das S, ve ark. Colistin and polymyxin B: a re-emergence. *Indian J Crit Care Med*. 2009;13(2):49-53.
53. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(4):593-656.
54. Mogi T, Kita K. Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(23):3821-3826.

55. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4):707–21.
56. Dixon RA, Chopra I. Leakage of periplasmic proteins from *Escherichia coli* mediated by polymyxin B nonapeptide. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;29(5):781-788.
57. Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IM, Birkhoff W, Ortiz-Zacarias NV, van Nieuwkoop C, ve ark. Colistin: revival of an old polymyxin antibiotic. *Ther Drug Monit.* 2015;37(4):419-27.
58. Updated advice on the use of colistin products in animals 3 within the European Union: development of resistance 4 and possible impact on human and animal health [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 10 Kasım 2018]. Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/updated-advice-use-colistin-products-animals-within-european-union-development-resistance-possible_en-0.pdf.
59. Wayne PA, M100S Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. CLSI supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
60. Bakthavatchalam YD, Pragasam AK, Biswas I, Veeraraghavan B. Polymyxin susceptibility testing, interpretative breakpoints and resistance mechanisms: An update. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:124-136.
61. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(10):1351–1370.
62. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 2 Aralık]. Erişim adresi: <https://www.ipna.csic.es/sites/default/files/users/user282/EUCAST%202018.pdf>.
63. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. Wayne, PA: CLSI; 2015 Document M100-S25.
64. Trifi A, Abdellatif S, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Oueslati M, ve ark. Efficacy and toxicity of high-dose colistin in multidrug-resistant gram-negative bacilli infections: a comparative study of a matched series. *Chemotherapy.* 2016;61(4):190-6.
65. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med.* 1970;72(6):857-868.
66. Sorli L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, ve ark. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:380.
67. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, ve ark. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous

doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013;17(4):R174.

68. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.

69. Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gündogan K, Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother*. 2012;18(6):872-877.

70. Kwon J-A, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim Y-G, Kim DJ, ve ark. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(5):473-477.

71. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, ve ark. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1724-1728.

72. Petrosillo N, Loannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(9): 816-827.

73. Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, Gales AC, Pignatari AC, Medeiros EA. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int. J. Antimicrob Agents*. 2007;30(4):315-319.

74. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, ve ark. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *J Infect*. 2008;56(3):185-190.

75. Wang J, Niu H, Wang R, Cai Y. Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):383-400.

76. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):670-80.

77. Eric AJ H, Gilles C, Alexander K, Ramesh V, Derek A, Dirk B, ve ark. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006; 10: R73.

78. Anu R, Amit K, Vivek S, Brijesh Y, Ruchi T, Sandip C, ve ark. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The Interplay. *BioMed Research International*. 2014;761264.

79. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, ve ark. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1771-7.

80. Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, Nation RL, Li J, Thamlikitkul V. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3224–32.
81. Duncan DA. Colistin toxicity. Neuromuscular and renal manifestations. Two cases treated by hemodialysis. *Minn Med*. 1973;56(1):31-5.
82. Razvan G. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Australian Prescriber*. 2008;31(2):42-44.
83. Sebastiano B, Elio C, Alessio M, Gino T, Giuliana C. Potential pitfalls in LC-MS/MS quantification of colistin for therapeutic drug monitoring of patients treated with colistimethate. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019;170:193-195.
84. Parijat D, Kasturi S, Gaurav G, Sanjay B. Colistin: Pharmacology, drug resistance and clinical applications. *Journal of the Academy of Clinical Microbiologists*. 2017;19(2):77-85.
85. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, Li J, ve ark. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):565-571.
86. Scottish Antimicrobial Prescribing Group. High Dose Colistimethate Sodium (Colistin) in Adults, Consensus Guidance, NHS Scotland: Scottish Medicine Consortium and Scottish Antimicrobial Prescribing Group; 2018.
87. Couet W, Gregoire N, Gobin P, Saulnier PJ, Frasca D, Marchand S, ve ark. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80 mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):875-879.
88. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther*. 2008;30(1):143-51.
89. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
90. Karabiyik L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. *Yoğun bakım dergisi*. 2010;9(3):129-143.
91. Falagas ME, Rafailidis PI, Loannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, ve ark. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(2):194–199.
92. Pike M, Saltiel E. Colistin and polymyxin-induced nephrotoxicity: focus on literature utilizing the RIFLE classification scheme of acute kidney injury. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):554-61.

93. Miano TA, Lautenbach E, Wilson FP, Guo W, Borovskiy Y, Hennessy S. Attributable risk and time course of colistin associated acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(4):542-550.
94. Ayse I, Melike T, İlhan B, Abdurrahim D, Ziya S. Determination of colistin-related nephrotoxicity and risk factors in intensive care unit. *North Clin Istanbul*. 2018;5(2):120-124.
95. Mert A. Kolistin toksisitesi. *Ankem Derg*. 2012;26(Ek 2):22-26.
96. Gauthier T, 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 Chemother*. 2012;56(5):2392–6.
97. Collins JM, Haynes K, Gallagher JC. Emergent renal dysfunction with colistin pharmacotherapy. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):812-6.
98. Doshi N, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacother*. 2011;31(12):1257–64.
99. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(4):318-20.
100. Melda T, Murat D, Arzu Ç, Nur A, Nur A, Gülbin A. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012; 39(2):142-145.
101. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy*. 2008; 52(1):351-352.
102. Wangchinda W, Pati N, Maknakhon N, Seenama C, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Collateral damage of using colistin in hospitalized patients on emergence of colistin resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2018;7:84.
103. Aydoğan BB, Yıldırım F, Zerman A, Gönderen K, Türkoğlu M, Aygencel G. Colistin nephrotoxicity in the ICU: is it different in the geriatric patients? *Aging Clinical and Experimental Research*. 2018;30(6):573-580.
104. Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, Loannidis K, Tsagkari V, Galani L, ve ark. Colistin population pharmacokinetics after application of a loading dose of 9 MIU colistin methanesulfonate in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7240-7246.
105. N. Grégoire, O. Mimoz, B. Mégarbane, E. Comets, D. Chatelier, Lasocki, ve ark. New colistin population pharmacokinetic data in critically ill patients suggesting an alternative loading dose rationale. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7324-30.
106. Bergen PJ, Li J, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(3):636-42.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1139

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24 KASIM 2016 PERŞEMBE
Toplantı No : 2016/23
Proje No : GO 16/685 (Değerlendirme Tarihi: 08.11.2016)
Karar No : GO 16/685- 13

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Arzu Topeli İSKİT, Prof. Dr. Serhat ÜNAL, Doç. Dr. Emirhan NEMUTLU, Öğr. Gör. Dr. Serpil ÖCAL, Öğr. Gör. Dr. Ebru Ersoy ORTAÇ, Yrd. Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Seray ECEMİŞ' in yüksek lisans tezi olan, GO 16/685 kayıt numaralı ve **"Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin Kan Düzeyi İzlemi ve Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | IZINLI
11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet S. ULAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| İZINLI
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | İZINLI
15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| İZINLI
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ HASTA YAKINI ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Araştırmanın ismi “**Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin Kan Düzeyi İzlemi ve Değerlendirilmesi**” dir.

Sizin hastanızın da bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki hastanızın bu araştırmaya katılıp katılmaması konusunda serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararımızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmasını isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, hastanızın da kullanmakta olduğunu kolistin adlı antibiyotik ilacının kanında ulaştığı miktarı belirleyerek doktorunuza bilgilendirme yapmaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı’nın ortak katılımı ile gerçekleştirecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz hastanız Öğr. Gör. Dr. Serpil ÖCAL veya Öğr. Gör. Dr. Ebru ERSOY ORTAÇ tarafından muayene edilecektir ve bulguları kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktor uygun görürse yakınız bu çalışmaya alınacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için hastanızın kolunuzdaki damar yolundan 5 ml kadar 1 defa kan almamız gerekmektedir. Kolunda damar yolu takılı değilse iğne ile kan alınacaktır. Alınan kanda kolistin miktarı ölçülecektir. Ayrıca bu çalışma için herhangi bir ek laboratuvar testi istenmeyecektir. Rutin tedaviniz içerisinde yapılan tetkiklerin sonuçları kullanılacaktır. Hastanıza ait olan bilgiler hiçbir şekilde başka biri ile paylaşılmayacak, sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: Kateter olmaması durumunda iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.

Bu çalışmaya katılımınız için sizden ve hastanızdan herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ve hastanıza ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Hastanızla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Hastanızın bu çalışmaya katılmasını reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde hastanıza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Doç. Dr. Kutay DEMİRKAN tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya hastam “katılımcı” olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya hastam katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken hastama ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden hastamı araştırmadan çekebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için hastamın araştırmadan çekileceğini önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim)* Ayrıca hastamın tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla hastam, araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum.Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olarak araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.(Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında hastam herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte, Öğr.Gör.Dr.Ebru ORTAÇ ERSOY (0505 8189116) no'lu telefondan veya Öğr.Gör.Dr.Serpil ÖCAL'ı (0505 3593099) no'lu telefondan arayabileceğimi biliyorum. Araştırmayla ilgili hastamın herhangi bir sorusu olduğunda Doç. Dr. Kutay DEMİRKAN'ı (0533 5774846) no'lu telefondan arayabilirim.

Hastam bu araştırmaya katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun hastamın tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkimize herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde hastamın “katılımcı” olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı yakını

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

EK 4: Orjinallik Raporu**Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Seray Ecemiş
Ödev başlığı: YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KO..
Gönderi Başlığı: YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KO..
Dosya adı: turnitin.docx
Dosya boyutu: 223.97K
Sayfa sayısı: 45
Kelime sayısı: 10,170
Karakter sayısı: 71,238
Gönderim Tarihi: 06-Eyl-2019 11:28AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1168102743



Tezin Tam Başlığı: Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin Kan Düzeyi İzlemi ve Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Seray Ecemiş

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı: 52 Sayfa

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KOLİSTİN KAN DÜZEYİ İZLEMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%6	%4	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
2	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%1
3	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	%1
5	academic.oup.com İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
7	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	YİĞİT, İrem Pembegül, ULU, Ramazan, GÖZEL, Nevzat, ÇELİKER, Hüseyin, DOĞUKAN, Ayhan and TAŞKAPAN, Hülya.	<%1

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Seray ECEMİŞ

Doğum Yeri ve tarihi: Merkez, Niğde - 20/04/1992

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

İletişim Adresi: Bahçelievler Mah. Ankara Apartmanı. No:10/9 Çankaya/Ankara

Telefon: 543 629 51 00

II. Eğitim

Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
2015 - ...	Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
2010 - 2015	
Ortaöğretim	Niğde Fen Lisesi
2006 – 2010	
İlköğretim	ODTÜ Geliştirme Vakfı Özel Niğde İlköğretim Okulu
1998-2006	

III. Mesleki Deneyim

Ömür Eczanesi, Niğde, 2013 – Stajyer

Niğde Devlet Hastanesi, Niğde, 2014 – Stajyer

Aydoğanlar Eczanesi, Niğde, 2014 – Stajyer

Şube Eczanesi, Ankara, 2015 – Stajyer

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi, 2018 - ... Eczacı

IV. Bilimsel Faliyetler

Ulusal Kongrelere Kabul Edilen Poster Bildirileri

- Emre Kara, Seray Ecemiş, Kamer Tecen, Oğuz Abdullah Uyaroğlu, Emrah Şeyhoğlu, Cemile Selimova, Cebayil Cebayilov, Aygin Ekincioğlu, Kutay Demirkan, Serhat Ünal, Gülay Sain Güven. Dislipidemi Tedavisinde Hekimlerin Kafası Karışık mı? 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 12-16 Ekim 2016, Belek

Tez Amacı ile Yürütülen Proje

- Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin Kan Düzeyi İzlemi ve Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 28.04.2017

Seminer, Konferans, Kongre, Kurs ve Projeler

- Tüm Kamu Eczacıları Derneği (TÜKED) 4. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, 8-12 Mart 2017, Dalaman/Muğla
- 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 12-16 Ekim 2016, Belek/Antalya
- 46th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy in Heidelberg, 9-11 Ekim 2017, Heidelberg/Almanya
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları XXI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Ankara
- Başkent İletişim Bilimleri Diksiyon Kursu
- EC English Centres Dil Okulu, Boston/Massachusetts, 2014
- Başkent İletişim Bilimleri Spikerlik ve Sunuculuk Eğitimi, 2015