



Onkoloji Hastanesinde Kolistin Tedavisi Verilen Hastalarda İnfüzyon Hızının Nefrotoksisite Üzerine Etkisi

The Effect of Infusion Speed on Nephrotoxicity in Patients Receiving Colistine Treatment in Oncology Hospital

Arif Doğan HABİLOĞLU¹, Göknur YAPAR TOROS², Tuğba AŞKIN³, Yeliz İrem TUNÇEL³, Fazilet DUYGU²,
Süheyla ÜNVER³, Mustafa ERTEK²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

²Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Habiloğlu AD, Yapar Toros G, Aşkın T, Tunçel Y, Duygu F, Ünver S ve ark. Onkoloji hastanesinde kolistin tedavisi verilen hastalarda infüzyon hızının nefrotoksisite üzerindeki etkisi. FLORA 2019;24(2):87-92.

ÖZET

Giriş: Çoklu dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlar günümüzde önemli bir sorun olup, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilemeyen hastalar için kolistin en etkili seçenek olarak görünmektedir. Kolistin, nefrotoksisite başta olmak üzere bir çok yan etkiye sahiptir. Farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) özelliklerine göre uzun infüzyon ya da kısa infüzyonla verilebilmektedir. Bu çalışmada, yoğun bakımda kolistin kullanan hastaların tedavisinde, kolistinin uygulama şeklinin nefrotoksisiteye etkisini araştırmayı planladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, 90 hasta dahil edildi. Elli iki hastaya kolistin IV puşe (hızlı infüzyon) olarak verildi. Otuz sekiz hastaya yavaş infüzyonla kolistin verildi. Hastaların demografik özellikleri ve kolistin sonrası akut böbrek yetmezliği (ABY) parametreleri değerlendirilerek kaydedildi.

Bulgular: Her iki grubun, hastalık özellikleri ve yaşları benzerdi. Kolistin yavaş infüzyon verilen grupta, ABY daha az gelişti ($p < 0.011$).

Sonuç: Çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla infekte hastaların tedavisinde kolistinin nefrotoksisite yan etkisinden kaçınmak için, uygulamanın uzun infüzyon şeklinde yapılması etkili bulunmuştur. Bu konu, ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nefrotoksisite; Kolistin; İnfüzyon

SUMMARY

The Effect of Infusion Speed on Nephrotoxicity in Patients Receiving Colistine Treatment in Oncology Hospital

Arif Doğan HABİLOĞLU¹, Göknur YAPAR TOROS², Tuğba AŞKIN³, Yeliz İrem TUNÇEL³, Fazilet DUYGU², Süheyla ÜNVER³, Mustafa ERTEK²

¹ Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Introduction: Infections with multi-resistant gram-negative bacteria have recently become a major problem, and colistin is one of the best alternatives for patients who cannot be treated using broad-spectrum antibiotics. However, colistin has many side effects including nephrotoxicity. Colistin can be administered as long or short infusions according to its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. In the present study, it was aimed to investigate the effect of mode of colistin administration on nephrotoxicity in patients in the intensive care unit.

Materials and Methods: Ninety patients were included into the study. Colistin was administered through IV push (rapid infusion) to 52 patients, and through slow infusion to 38 patients. Demographic properties and acute renal failure (ARF) parameters of colistin-administered patients were recorded.

Results: The characteristics of the disease and ages of the two groups were similar. ARF was less frequent in the slow colistin infusion group ($p < 0.011$).

Conclusion: Administration of colistin in the treatment of infections with multidrug-resistant microorganisms should be performed through long infusion method to avoid the nephrotoxic side effect of colistin. Further studies are needed to support the present study.

Key Words: Nephrotoxicity; Colistin; Infusion

GİRİŞ

Bakterilerin antibiyotiklere karşı farklı mekanizmalarla direnç geliştirmesi veya tedavi sürecinde dirençli kökenlerin seçilmesi günümüzde özellikle yoğun bakım ünitelerinin en önemli sorunudur. Antibiyotik direncinin yaygınlaşmasına karşın son 20 yılda kullanıma giren yeni antibiyotik yok denecek kadar azdır. Dirençli suşlarla oluşan sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonların tedavisi büyük sorun teşkil etmektedir. Bu tür etkenlerle ortaya çıkan infeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotik seçeneklerinin çok az olması nedeniyle elimizdeki antibiyotiklerin farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) özellikleri dikkate alınarak en rasyonel tedavi modelini hasta bazlı olarak uygulama zorunluluğu vardır^[1]. Kolistin bugün için dirençli gram-negatif bakterilere bağlı infeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenektir^[2]. Kolistin ilk olarak 1947 yılında üretilen bir polimiksindir; 1950'den 1980'li yıllara kadar kullanılmış, ancak daha sonra ortaya çıkan nefrotoksik

yan etkileri nedeniyle tedavi alanındaki yerini farklı ilaçlara bırakmıştır. Son yıllarda giderek artış gösteren dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar ve bu alanda kullanılabilecek antibiyotiklerin sınırlı olması, polimiksinlerin tekrar tedavi alanına girmesine ve tercih edilmesine neden olmuştur^[3].

Kolistin kullanımı sırasında görülen en önemli yan etki nefrotoksisitedir. Tübüleri reabsorbsiyona bağlı olarak geri emilimi sonucu tübüllerde kolistin konsantrasyon artışına bağlı olarak doz bağımlı tübüler hasar ortaya çıkmaktadır^[4]. Çoğu çalışmada nefrotoksisite ilk bir hafta içinde gelişmiş olup, ilacın kesilmesinden sonra çoğunlukla bir ay içinde olmak üzere, üç ay içinde büyük oranda geri dönmektedir^[5].

Kolistin yavaş infüzyonla verildiğinde, infüzyon sırasında kolistimetat sodyumun aktif forma dönüşümü in vitro ortamda da hidrolize olabildiğinden, etkinliğin artması ve yine infüzyonla verildiğinde birim zamanda tübüllerin maruz kaldığı kolistin

miktarının azalması sonucu nefrotoksisitenin gelişmemesi veya şiddetinin azalması sonucu akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişiminin azalabileceği düşünülmektedir. Bu şekildeki uygulama ile renal toksisiteye bağlı ilacın kesilmesi ve tedavinin aksaması ya da tamamlanamaması gibi olumsuzlukların azaltılması öngörüülerek bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde hastalara rutinde kısa infüzyon şeklinde verilmekte olan kolistin 01.05.2016 tarihinden itibaren, ilacın üretici önerileri içinde varolan yavaş infüzyonla verilmeye başlandı^[6]. PDR (pan-resistant: tüm antimikrobiyalere dirençli), MDR (multi-drug resistant: üç veya daha fazla antimikrobialere dirençli) ve XDR (extensively-drug resistant: sadece bir veya iki grup antimikrobialere duyarlı) gram-negatif bakteri kaynaklı infeksiyonların tedavisinde kullanılan, her bir flakon 150 mg kolistin bazına eş değer miktarda 400 mg kolistimetat sodyum ve 5 milyon ünite kolistin içeren ticari preparat colimycin, yükleme dozundan sonra günlük dozun yarısı 3-5 dakikalık yavaş infüzyon şeklinde diğer yarısı ise ilk dozdan iki saat sonra 22 saat süresince yavaş infüzyon şeklinde verildi.

Çalışmamız için hastane başhekimliği eğitim planlama kurulu onayı alındı. Etik kurul onayı alınmayıp yavaş ve hızlı infüzyon yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Yavaş infüzyona geçilmeden önceki altı aylık süreçte ve sonrasındaki yavaş infüzyon verilmiş olan altı aylık süreçte, 72 saat ve üzerinde kolistin tedavisi almış olan hastaların günlük kreatinin ve idrar miktarları takip edilerek RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease) ve AKIN (Akut Kidney Injury Network) kriterleri ile renal fonksiyonları değerlendirildi^[7]. Çalışmaya

dahil edilen hastaların renal fonksiyonları normaldi. Hasta özellikleri, SPSS 21.00 IBM (Chicago, USA)[®] programına kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler, SPSS 21.00 IBM (Chicago, USA)[®] programı ile yapıldı. Verilerin dağılım özelliklerine parametrik ya da non-parametrik testler secildi. Nominal veriler, ki-kare testi ile, sayısal veriler Mann-Whitney U/Student's t testleri ile değerlendirildi. Kolistin dışı nefrotoksik ilaç kullanımını, yaş, erkek cinsiyet ve malignite gibi ABY risk faktörleri ve ABY ile ilişkili faktörlerin analizi, lojistik regresyon ve Spearman korelasyon analizi ile yapıldı.

BULGULAR

Hastalar her iki grupta da kolistin ilk uygulama dönemleri için değerlendirilmiş olup, 72 saat ve üzerinde tedavi alanlar çalışma kapsamına alınmıştır. Kolistin verilmiş yöntemindeki farklılığa göre yan etki gelişme oranındaki değişim değerlendirilmiştir. Hızlı infüzyon uygulanan birinci grupta 52 hasta, yavaş infüzyon uygulanan ikinci grupta 38 hasta vardı. Her iki grupta kolistin dışı nefrotoksik ajan kullanımını, malignite varlığı ve yaş ortalamaları benzer olup, erkek cinsiyet yavaş infüzyon uygulanan grupta, diğer gruba göre daha fazla bulunmuştur (Tablo 1). Tüm hastaların 50 (%55.6)'sinde malignite mevcuttur.

Nefrotoksisite gelişme oranı yavaş infüzyonla kolistin verildiği ikinci grupta belirgin ve anlamlı olarak azalmıştır. Nefrotoksisite gelişenlerde ise iki grup arasında RIFLE kriterlerine göre nefrotoksisitenin derecesi kolistin yavaş infüzyonla verildiği ikinci grupta daha hafif olarak bulunmuştur. Akut böbrek yetmezliği gelişme süresi, yavaş infüzyon grubunda 4.9 gün, hızlı infüzyon grubunda ise 5.3 gün olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark

Tablo 1. Kısa ve uzun infüzyon grupları arasında hastaların demografik özellikleri

	Kolistin kısa infüzyon grubu	Kolistin uzun infüzyon grubu	p
Yaş (parametrik)	67.57 ± 15.22	67.47 ± 16.96	
Cinsiyet n (%)	E: 19 (37.3)	E: 23 (60.5)	0.034
Malignite n (%)	27 (51.9)	23 (60.5)	> 0.05
Kolistin dışı nefrotoksik kullanımı n (%)	17 (33.3)	9 (23.7)	> 0.05
E: Erkek.			

Tablo 2. Kısa ve uzun infüzyon grupları arasında hastaların klinik özellikleri

	Kolistin kısa infüzyon grubu	Kolistin uzun infüzyon grubu	p
RIFFLE-1 n (%)	10 (19.6)	7 (18.4)	
RIFFLE-2 n (%)	8 (15.7)	8 (21.1)	0.024
RIFFLE-3 n (%)	26 (51)	9 (23.7)	
ABY günü (IQR)	5.3 (4-6)	4.9 (0-5)	0.012
ABY n (%)	44 (86.3)	24 (63.2)	0.011

ABY: Akut böbrek yetmezliği.

vardı ($p= 0.012$, Tablo 2). Hızlı ve yavaş infüzyon gruplarında, akut böbrek yetmezliği gelişme süreleri birbirine oldukça yakın olup klinik açıdan bu farklılık anlamlı görülmemiştir. Birbirine yakın olması dolayısıyla klinik ve farmakokinetik açıdan anlamlı görülmemiştir.

TARTIŞMA

Hastanelerde, dirençli gram-negatif bakterilerin tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak kullanılan kolistin tedavisinde en önemli zorluklardan biri, sık karşılaşılan nefrotoksisitedir. Bu yan etkiye bağlı olarak zaman zaman tedavi tamamlanamamaktadır.

Antibiyotiklerin FK/FD ilkelerine dayanan optimal dozajı ve en uygun uygulama şekli hastaların tedavisinde hem ilacın etkinliğini artıracak hem de direnç gelişimini önleyecek potansiyele sahiptir^[8,9]. “The Infectious Diseases Society of America (IDSA)” ve “The American Thoracic Society (ATS)” antibiyotik rejimi, dozajı ve uygulama rotası seçilirken FK/FD özelliklerini dikkate almayı önerir. Kolistin nefrotoksisitesi doza bağımlı gelişmekte olduğundan ve başlangıçtaki yüklenme dozunu takiben daha sonraki sürekli infüzyonla kan düzeyi daha stabil tutularak yüksek dozdaki toksisitenin azaltıldığı kanaatindeyiz^[10]. Hastalara uygulanan kümülatif doz yavaş infüzyon ile hızlı infüzyon grupları arasında farklılık göstermezken, yavaş infüzyon grubunda tübüllerin maruz kalacağı en yüksek konsantrasyon değerinin düşeceği düşünülmektedir. Pik değer düşmesiyle tübül hücrelerce reabsorbe edilen anlık kolistin miktarının ve lize uğrayan tübül hücre sayısının azalacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada, kolistinin uzun infüzyon şeklinde verilmesinin, kısa infüzyonla verilmesine göre nefrotoksisiteyi anlamlı derecede azalttığı görüldü.

Li ve arkadaşları çalışmalarında kolistimetat sodyumun yarı ömrünü yaklaşık olarak iki saat, kolistinin yarı ömrünü ise yaklaşık olarak dört saat bulmuşlardır^[11]. Plachouras ve arkadaşları çalışmalarında kolistinin yarı ömrünü 14.4 saat, kolistimetat sodyumun yarı ömrünü ise çift fazlı olarak değerlendirilip 0.046 saat ve 2.3 saat, Mohamed ve arkadaşları kolistinin yarı ömrünü 18.5 saat, kolistimetat sodyumun yarı ömrünü ise yine çift fazlı değerlendirilerek 0.026 ve 2.2 saat olarak bulmuşlardır^[12,13]. İn vitro ortamda kolistimetat sodyum hidrolize olarak kolistine dönüşmekte ve kolistinin yarı ömrünün uzun olması etkinliğini kaybetmeden yavaş infüzyon şeklinde uygulanmasını mümkün kılmaktadır, fakat ilaç düzeyi ölçemediğimiz için bunu farmakolojik verilerle değerlendirmek mümkün olmamıştır. Yavaş infüzyonla C_{max} değeri düşeceğinden, tübüllerin maruz kalacağı kolistin konsantrasyonu birim zamanda azalmış olacaktır. Buna bağlı olarak nefrotoksisite kontrolü sağlanacağı düşünülmüştür. Bu çalışmada, kolistinin yavaş infüzyonunun nefrotoksisiteyi azalttığı görüldü. Kısa infüzyon verilen grupta RIFFLE ile ölçülen nefrotoksisite değeri, uzun infüzyona göre yüksek bulundu. Yavaş infüzyon verilen hastalarda ABY daha az sıklıkta görüldü.

Kolistin nefrotoksisitesi ile ilgili çalışmalarda farklı oranlar olduğu görülmektedir. Bu farklılık, çalışmalara alınan hastaların özellikleri, tanıları, eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ajanlar gibi faktörlere bağlı olabilir^[14]. Hartzell ve arkadaşları kolistin kullanan 66 hastada yaptıkları çalışmada, kolistin kullanan hastalardan %45’inde nefrotoksisite geliştiğini, nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşlarının benzer olduğunu bulmuşlardır^[15]. Pogue ve arkadaşları kolistin kullanan 126 hastadan %43’ünde nefrotoksisite geliş-

tiğini bulmuşlardır. Bu hastalarda RIFFLE'ye göre risk %13, hasar %17, yetmezlik %13 oranında derecelendirilmiş olup, iki grupta yaşlar benzer bulunmuştur^[16]. Temöçin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların %48'inde nefrotoksisite gelişmiş, RIFFLE'ye göre risk %33, hasar %13, yetmezlik %16 bulunmuştur^[17]. Aggarwal ve arkadaşlarının çalışmasında kolistin alan 61 hastada %52.4 oranında RIFFLE sınıflamasına göre risk, hasar ve yetmezlik geliştiği bildirilmiştir^[18]. Aydoğan ve arkadaşlarının yoğun bakımda 76 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada %47.4 oranında nefrotoksisite tespit edilmiştir^[19]. Hassan ve arkadaşlarının yaptığı 123 hastayı içeren çalışmada kolistin ilişkili nefropati %46 oranında bulunmuştur^[20]. Bizim çalışmamızda ise kolistin kullanan hastalar iki gruba ayrılmış, kısa infüzyonla verilen grupta nefrotoksisite gelişme oranı %86.3 iken, yavaş infüzyon grubunda %63.2 olarak bulunmuştur. Nefrotoksisite, her iki grupta da diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Merkezimizde yapılan Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında, kolistine bağlı nefrotoksisite oranı %69.7 bulunmuş olup, yüksekliğin nedeninin, hasta özellikleri (malignite) ve eş zamanlı kullanılan kemoterapötikler ve nefrotoksik ilaçlar olabileceği belirtilmiştir^[21]. Aynı çalışmaya oranla çalışmamızda daha yüksek oranda nefrotoksisite bulunmasının sebebi, Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında 48 saatten fazla kolistin alanların çalışmaya dahil edilmesi, bizim çalışmamızda ise 72 saatten fazla kolistin alanların çalışmaya dahil edilmesi olabilir^[21]. Demirtürk ve arkadaşlarının yaptığı 77 hastayı içeren çalışmada nefrotoksisite gelişen hasta oranı %65.7 olup RIFFLE risk %11, hasar %34 bulunmuş, ileri evre nefrotoksisite %55 olarak tespit edilmiştir^[22]. DeRyke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama renal fonksiyonun ortalama bozulma günü 8 olup bizim çalışmamızda ortalama ilk grup için 5.3, ikinci grup için ise 4.9 gün olarak bulunmuştur^[23]. Bu çalışmaya kıyasla bizim çalışmamızda her iki grupta da nefrotoksisite daha hızlı gelişti. Yavaş infüzyon ve hızlı infüzyon grubunda ABY gelişme süresi yakın olup klinik olarak anlamlı görülmedi. Çalışmaya alınan hastaların 50 (%55.6)'si malignite tanısı ile tedavi alıyordu. Diğer çalışmalara göre nefrotoksisite oranının yüksek bulunma sebebinin, hasta özelliklerinden ve çalışmaya dahil

ettiğimiz hastaların 72 saat ve üzerinde kolistin alan hastalardan oluşmasından kaynaklandığı düşünüldü.

SONUÇ

Kolistin, son yıllarda artan çok ilaca dirençli mikroorganizmaların tedavisinde kullanılan ilk seçenek ilaçlardan biridir. Etkili olmasının yanında, hastaların yaklaşık yarısında nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkar.

Bu çalışmada, kolistin yavaş infüzyonunun hızlı infüzyonuna göre nefrotoksisiteyi anlamlı derecede azalttığı bulundu. Kolistin yavaş infüzyonla uygulandığında ABY gelişme oranı azalmakta ve gelişmiş olan nefrotoksisitenin şiddeti de düşmektedir. Kolistin yavaş infüzyonla uygulanmasının, tedavide ciddi sınırlandırmaya yol açan nefrotoksisiteyi azalttığı görülmüştür. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla konu desteklenmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: ME

Analiz/Yorum: GYT

Veri Sağlama: YİT, TA

Yazım: ADH

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FD

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Aruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
2. Wallaces J, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3047-51.
3. Yapa SWS, Li J, Porter CHJ, Nation RL, Patel K, Mcintosh MP. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate in rats: achieving sustained lung concentrations of colistin for targeting respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5087-95.
4. Sümer Ş, Dikici N. Kolistin. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9:182-7.

5. Mert A. Kolistin toksisitesi. *ANKEM Derg* 2012;26:22-6.
6. www.kocakfarma.com. Erişim tarihi: 3 Ekim 2018. Available from: <http://kocakfarma.com/urun-aciklama.aspx?bolumSeo=kisabilgi&id=43&lang=tr>.
7. Lopes JA, Jarge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* 2013;6:8-14.
8. Aktaş F. Tedavisi güç infeksiyonlarda antibiyotiklerin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerinin önemi: *Endokardit. ANKEM Derg* 2011;25:201-6.
9. Akalın H. Antimikrobiyal direnç ve önleme politikaları. *ANKEM Derg* 2011;25:190-5.
10. Coşgun B. Dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarında kolistin uygulamasının sonuçlarının değerlendirilmesi (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
11. Li J, Coulthard K, Milne R, Nation RL, Conway S, Peckham D, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:987-92.
12. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3430-6.
13. Mohamed AF, Karaikos İ, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulphonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4241-9.
14. Spapen H, Jacobs R, Gorp VV, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011;1:14.
15. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethatesodium) treatment at a tertiary care medical center. *Briefreport* 2009;48:1724-8.
16. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53:879-84.
17. Temocin F, Erdiç S, Tülek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and risk factors for colistin associated nephrotoxicity. *Japan Journalist Infectious Diseases* 2015;68:318-20.
18. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of colistin with polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018;17:15.
19. 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;30:573-80.
20. Hassan MM, Gaifer Z, Al-Zakwani IS. Incidence and risk factors of nephrotoxicity in patients on colistimethate sodium. *Int J Clin Pharm* 2018;40:444-9.
21. Kaya M, Tunçel Yi, Kuru RN, Menteş S, Ünver S, Çeken S, et al. Onkoloji Hastanesi yoğun bakım ünitesinde kolistin ilişkili nefrotoksitenin retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2014;12:51-6.
22. Demirtürk N, Demir S, Aşçı Z, Doğan N. Evaluation of renal functions in patients treated with colistin. *Nobelmedicus* 2016;12:74-8.
23. DeRyke CA, Crawford JA, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4503-5.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Arif Doğan HABİLOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Ünitesi,
Sıhhiye, Ankara-Türkiye

E-posta: arifhabiloglu@gmail.com