

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PIPERASILIN-TAZOBAKTAM VE VANKOMİSİN ANTİBİYOTERAPİLERİNİN
BİRLİKTE KULLANIMININ NEFROTOKSİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Cafer BALCI

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2014

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PIPERASILIN-TAZOBAKTAM VE VANKOMİSİN ANTİBİYOTERAPİLERİNİN
BİRLİKTE KULLANIMININ NEFROTOKSİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Cafer BALCI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Ömrüm UZUN

Prof. Dr. Mustafa ARICI

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasındaki katkıları sebebiyle tez danışmanlarım Prof. Dr. Ömrüm Uzun ve Prof. Dr. Mustafa Arıcı'ya,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

İstatistiksel verilerin analizinde yardımları sebebiyle Preventif Onkoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Deniz Yüce'ye,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip ve haklarını asla ödeyemeyeceğim aileme, kardeşim Ceyda Balcı'ya,

Sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, her daim yanımda olan herşeyim Irmak Karaca'ya,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

Dr. Cafer BALCI

ÖZET

Piperasilin-Tazobaktam ve Vankomisin Antibiyoterapilerinin Birlikte Kullanımının Nefrotoksik Etkilerinin İncelenmesi-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.

Amaç: Hastane ilişkili enfeksiyonların tedavisinde etkin bir şema olan piperasilin-tazobaktam artı vankomisin kombinasyonuna bağlı akut böbrek hasarı gelişme riskinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında, tek başına piperasilin-tazobaktam veya vankomisin alanlar ile piperasilin-tazobaktam artı vankomisin ve meropenem artı vankomisin kombinasyonunu alan toplam 402 hastanın kayıtları retrospektif incelendi. Yoğun bakım ünitelerinde izlenenler, bazal kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üstünde olanlar, rutin hemodiyaliz ya da periton diyalizi programında olanlar, septik şokta olanlar ile hamileler çalışmaya dahil edilmedi. Antibiyotik tedavisi sırasında akut böbrek hasarı varlığı *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* kriterleri kullanılarak kaydedildi. Tek değişkenli analizlerle belirlenen olası faktörler kullanılarak, akut böbrek hasarı gelişme riskini öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analiziyle tespit edildi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Akut böbrek hasarı, yalnız piperasilin-tazobaktam alan 200 hastanın 32'sinde (%16), yalnız vankomisin alan 70 hastanın 11'inde (%15,7) gelişirken, piperasilin-tazobaktam artı vankomisin kombinasyonunu alan 63 hastanın 26'sında (%41,3) ve meropenem artı vankomisin kombinasyonunu alan 69 hastanın 7'sinde (%10,1) gelişmiştir ($p < 0,001$). Eşlik eden hastalıklar, ek nefrotoksik ilaç kullanımı, bazal kreatinin düzeyleri ile akut böbrek hasarı arasında ilişki saptanmamıştır. Tek değişkenli analizlerde sadece antibiyotik grupları arasındaki fark akut böbrek hasarı gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analiz sonucuna göre, piperasilin-tazobaktam artı vankomisin kombinasyonu, tek başına piperasilin-tazobaktam kullanımına göre akut böbrek hasarı riskini 4.8 kat artırırken, başlangıçta nefrotoksik ilaç kullanımı 2 kat artırmaktadır.

Sonuç: Eş zamanlı piperasilin-tazobaktam ve vankomisin kullanımı akut böbrek hasarı gelişme riskini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Piperasilin-Tazobaktam, Akut Böbrek Hasarı, Vankomisin, Nefrotoksisite

ABSTRACT

Evaluation of the Nephrotoxic Effects of Piperacillin-Tazobactam Combined with Vancomycin – Dissertation Thesis of Internal Medicine at Hacettepe University Medical Faculty, Ankara 2014.

Aim of the Study: To assess the risk of acute kidney injury related to the use of piperacillin-tazobactam combined with vancomycin, which is an effective regimen for treatment of health care associated infections.

Materials and Methods: The hospital charts of 402 patients who received piperacillin-tazobactam alone, vancomycin alone, piperacillin-tazobactam combined with vancomycin, and meropenem combined with vancomycin was evaluated retrospectively in a two-year period from January 1st, 2012 to December 31st, 2013. The patients admitted to the intensive care units, those with a baseline serum creatinine level higher than 2 mg/dL, the patients in hemodialysis or peritoneal dialysis program, pregnant women and, finally, those in septic shock were not included. The presence and severity of acute kidney injury was assessed according to the *AKIN* criteria. The possible factors determined in univariate analysis were tested with logistic regression analysis to find out if they were independent risk factors for acute kidney injury. In all statistical comparisons, a p value equal or less than 0.05 was accepted as significant.

Results: Acute kidney injury developed in 32 of 200 patients (16%) receiving piperacillin-tazobactam alone, in 11 of 70 (15.7%) on vancomycin alone, in 26 of 63 (41.3%) receiving the combination of piperacillin-tazobactam and vancomycin, and 7 of 69 (10.1%) patients treated with meropenem plus vancomycin ($p < 0.001$). There was no correlation between acute kidney injury and the presence of comorbidities, use of additional potentially nephrotoxic medications and baseline serum creatinine levels. In univariate analysis, the antibiotic regimen administered to the patient was the only factor found to be statistically significant for development of acute kidney injury. The risk for acute kidney injury increased 4.8-fold in patients treated with piperacillin-tazobactam plus vancomycin and 2.0-fold in those who were receiving a potentially nephrotoxic drug when the antibiotic regimen was started, compared to the patients treated with piperacillin-tazobactam alone.

Conclusion: Concomitant use of piperacillin-tazobactam with vancomycin increases the risk of acute kidney injury development.

Key words: Piperacillin-tazobactam, acute kidney injury, vancomycin, nephrotoxicity

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hastane İlişkili Enfeksiyonların Tedavisinde Sık Kullanılan Bazı Antibiyotikler.....	2
2.1.1. Piperasilin Tazobaktam.....	2
2.1.2. Vankomisin	3
2.1.3. Meropenem	5
2.2. Akut Böbrek Hasarı	6
2.2.1. Akut böbrek Hasarı Tanımı ve Tanı Kriterleri.....	6
2.2.2. Hastane Kaynaklı Akut Böbrek Hasarı.....	8
2.2.3. Akut Böbrek Hasarı Etyolojisi.....	9
2.2.4. Akut Böbrek Hasarı Kliniği	15
2.2.5. Akut Böbrek Hasarı Komplikasyonları.....	15
2.2.6. Akut Böbrek Hasarı Tedavisi.....	16
2.2.7. Akut Böbrek Hasarının Prognozu	19
3. YÖNTEM.....	19
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	20

3.2. İstatistiksel Yöntem	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR.....	34

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onay Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (*ACE, Angiotensin Converting Enzyme*)

ADH: Anti-Diüretik Hormon

ADQI: Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu (*ADQI, Acute Dialysis Quality Initiative Group*)

AKIN: Akut Böbrek Hasarı Ağı (*AKIN, Acute Kidney Injury Network*)

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATN: Akut Tübüler Nekroz

ATP: Adenozin Üç Fosfat (*ATP, Adenosine Triphosphate*)

A II: Anjiotensin İki

D-ala D-ala: D-alanin D-alanin

DHP-1: Dihidropeptidaz Bir

ESRD: Son Dönem Böbrek Hastalığı (*ESRD, End Stage Renal Disease*)

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı (*GFR, Glomerular Filtration Rate*)

Ig: İmmünglobulin

IM: Kas içi (*Intramuscular*)

IV: Damar içi (*IV, Intravenous*)

MRSA: Metisilin Dirençli Stafilokokkus Aureus (*MRSA, Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*)

NO: Nitrik Oksit

NSAI: Non Streoid Anti İnflamatuvar İlaçlar

PBP: Penisilin Bağlayıcı Protein (*PBP, Penicillin Binding Protein*)

PG: Prostaglandin

Piptaz: Piperasilin-Tazobaktam

RAS: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

RNA: Ribonükleik Asit

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (*SPSS, Statistical Packages For The Social Sciences*)

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.2.3.1 Prerenal Azoteminin Fizyopatolojisi	11

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.2.1. RIFLE sınıflaması	7
Tablo 2.2.2. AKIN sınıflaması	8
Tablo 2.2.2.1. Hastane kaynaklı ABH nedenleri	9
Tablo 2.2.3.1. Prerenal ABH nedenleri	10
Tablo 2.2.3.2.1. Renal (intrinsik) ABH nedenleri.....	12
Tablo 2.2.4.1. ABH’da görülen bulgular	15
Tablo 2.2.5.4.1. ABH’nın sık rastlanan komplikasyonları	16
Tablo 4.1. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımlarına göre karşılaştırılması	22
Tablo 4.2. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımları	23
Tablo 4.3. İki grubun bazal kreatinin ortalamaları, başlangıçta nefrotoksik ilaç ve antibiyoterapi sırasında ek nefrotoksik ilaç kullanımlarına göre karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.4. Antibiyotik gruplarına göre, yaş ortalamalarının, cinsiyet dağılımlarının ve eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.5. Antibiyotik gruplarının bazal kreatinin ortalamaları, başlangıçta nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sırasında ek nefrotoksik ilaç kullanımlarına göre karşılaştırılması ..	26
Tablo 4.6. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların yattıkları servislerin karşılaştırılması	27
Tablo 4.7. Antibiyotik gruplarına göre ABH varlığının karşılaştırılması	27
Tablo 4.8. Antibiyotik gruplarına göre ABH’nın ortalama gelişme süreleri	28
Tablo 4.9. ABH gelişenlerin AKI evrelerine göre dağılımlarının karşılaştırılması	28
Tablo 4.10. Antibiyotik gruplarına göre ABH’nın akıbeti.....	29

Tablo 4.11. ABH risk değerlendirmesinin çok değişkenli analizi.....	30
--	-----------

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastanede yatan hastaların izleminde sık karşılaşılan sorunlardan biri akut böbrek hasarı (ABH) gelişimidir. ABH günler, hatta saatler içinde böbrek fonksiyonlarının kaybıyla nitrojenli atıkların ve diğer üremik toksinlerin birikimine neden olan, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesindeki bozukluğun hakim olduğu klinik bir sendromdur (1). Hastane kaynaklı ABH insidansı %0,2-7 arasında değişmekte iken, yoğun bakım ünitelerinde bu oran %20-35'e ulaşmaktadır (2-4). Bu oranlar, böbrek fonksiyonlarına zarar verebilecek medikal tedavi ve tanısal işlemlerin geçmişe oranla daha sık uygulanmasına bağlı olarak giderek artmaktadır. Böbrek hasarı gelişimi sonucunda, hastaların yatış süresi, tedavi maliyetleri ve mortalitesi artmakta, böbrek hasarı taburculuk sonrası da tekrarlayabilmekte ve kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir (5).

İlaçlar, hastane kaynaklı böbrek hasarı gelişiminin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (3,6,7). Bu yüzden hastane kaynaklı ABH ayırıcı tanısında ilaç yan etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Nefrotoksisiteye sık yol açan ilaç gruplarından birisi de antibiyotiklerdir (8). Bunun başlıca nedeni birçok antibiyotiğin ve/veya metabolitinin idrarla atılması ve böbrekte yüksek konsantrasyona erişmesidir (8,9). Antibiyotiklere bağlı nefrotoksisite çeşitli mekanizmalara bağlı olarak gelişebilir. Bunların başında doğrudan hücresel hasar, immünolojik mekanizmalar, hipersensitivite reaksiyonları ve ilacın presipitasyonuna bağlı intratübüler obstrüksiyon gelmektedir. Penisilin ve aminoglikozit grubu antibiyotikler, amfoterisin B, asiklovir, kolistin nefrotoksisiteye sıklıkla yol açan antibiyotiklerdir (8).

Piperasilin-tazobaktam (piptaz), vankomisin ve meropenem hastanede yatan ve sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon gelişen erişkin hastalarda çok sık kullandığımız geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, piptaz ve vankomisin antibiyoterapilerinin kombine kullanımının ABH insidansında çok ciddi bir artışa yol açabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada hastanemizde yaygın bir şekilde kullandığımız piptaz ile vankomisin kombinasyonunun ABH gelişme riskinde artışa yol açıp açmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hastane infeksiyonları 19. yüzyıldan beri önemli bir sağlık sorunudur. Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda, gelişmiş ülkelerde %5-10, gelişmekte olan ülkelerde %25 oranında görülür (10). Bu infeksiyonlar, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 30,000 kişinin yaşamını yitirmesine, hastanede kalış süresinin 7-10 gün uzamasına ve 5-10 milyar dolar ek maliyete neden olur (11).

Yoğun antibiyotik kullanımından dolayı hastane infeksiyonlarında etkenler, bu ortamda bulunan antibiyotiklere çoklu dirençli mikroorganizmalardır (12). Bu nedenle, tedavide başarısızlık olasılığı önemli, kullanabileceğimiz antibiyotik sayısı oldukça kısıtlıdır.

2.1. Hastane İlişkili Enfeksiyonların Tedavisinde Sık Kullanılan Bazı Antibiyotikler

2.1.1. Piperasilin Tazobaktam

Geniş spektrumlu yarı sentetik bir üreidopenisilin olan piperasilinin gram-pozitif spektrumu ampisiline benzer olup Enterobacteriaceae ailesinin bir çok üyesine ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya, anaerob kok ve basillere iyi etkili bir antibiyotiktir (13). Piperasilin, ampisilin gibi klas A beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilir. Piperasiline direnç, genellikle yüksek düzeyde ampC beta-laktamaz sentezleyen mutant suşların seçilmesine bağlıdır (14).

Triazolilmetil penisilanik asit sülfon yapısında klas A beta-laktamaz inhibitörü olan tazobaktam sodyumun piperasilin sodyum ile 8:1 (piperasilin sodyum:tazobaktam) oranında kombine edilmesiyle elde edilen piptaz geniş spektrumu nedeniyle bir çok hastane ilişkili infeksiyonun tedavisinde tercih edilen bir antibiyotiktir (15).

Piptaz parenteral olarak kullanılır. Doruk plazma konsantrasyonlarına, intramüsküler (im) enjeksiyondan sonra 40 ile 50 dakikada, intravenöz (iv) infüzyonu takiben hemen ulaşır. Tek veya çoklu dozları takiben, yarılanma ömrü 0.7 ile 1.2 saat arasında değişir. Piperasilin ve tazobaktamın ortalama mutlak biyoyararlanımları im enjeksiyonu takiben sırasıyla %71 ve %84'dür. Iv infüzyonun ardından, plazma konsantrasyonunun genellikle %50 ila %100'ü ortalama doku konsantrasyonlarını oluşturacak şekilde dokulara dağılır. Doku

konsantrasyonu, safra kesesi, safra, apendiks, barsak mukozası, akciğer ve kas gibi iyi perfüze edilen dokularda en yüksektir (16). Piperasilin, mikrobiyolojik olarak düşük bir aktiviteye sahip olan desetil metabolitine metabolize olurken, tazobaktamın metabolitinin farmakolojik ve antibakteriyel etkinliği bulunmamaktadır. Piperasilin ve tazobaktamın plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %30'dur ve terapötik konsantrasyon limitleri üzerinde belirgin olarak sabittir. Tazobaktam ve piperasilinin plazma proteinlerine bağlanması diğer bir bileşiğin varlığından etkilenmemektedir. Piperasilin, öncelikle böbreklerden, dozun %68'i hiç değişmemiş ilaç halinde idrarla atılır. Piperasilin atılımı, tazobaktamla birlikte alınmasından etkilenmez. Tazobaktamın parenteral olarak verilmiş olan dozunun %80'i değişmemiş ilaç şeklinde geriye kalan doz da metabolit olarak böbrekten atılır. Her iki bileşiğin böbrek yoluyla atılımı glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon şeklinde gerçekleşir. Tazobaktamın idrarla atılımı, piperasilin varlığında renal tübüler sekresyon kompetisyonuna bağlı olarak azalmaktadır.

Piptaz kullanımı sonucunda, diğer penisilin türevi antibiyotiklerde görüldüğü gibi, ciddi anafilaksi, bronkospazm gibi Ig E ilişkili allerjik reaksiyonlar gelişebilir (17). Diğer yan etkileri arasında, geçici transaminaz yükseklikleri, nefrotoksisite, nörotoksisite, diyare, trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, nötropeni ve hemolitik anemi yer alır.

2.1.2. Vankomisin

Vankomisin, glikopeptit yapısında dar spektrumlu bir antibiyotik olup 1956'da bulunmuş ve penisilin dirençli stafilokoklara karşı 1958'de klinik kullanıma girmiştir. Daha sonra toksisitesi nedeniyle ve penisilin dirençli stafilokoklara karşı etkili alternatiflerin (nafsilin gibi) geliştirilmesiyle önemi azalmış, ancak stafilokoklarda metisilin direncinin ortaya çıkması ile yeniden önem kazanmıştır (18). Vankomisin en sık kullanılan glikopeptit antibiyotiktir (19). İlk kez Borneo topraklarında bulunan *Streptomyces orientalis*'ten izole edilmiştir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3300 dalton olan trisiklik polipeptiddir. Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe eder. Hücre duvarı sentezini engeller ve çoğalmakta olan bakteriler üzerinde bakterisidal etki gösterir. Ayrıca sitoplazmik membran geçirgenliğini değiştirerek protoplast hasarı yapar. Ribonükleik asit (RNA) sentezini de etkileyerek antibakteriyel etkiye katkıda bulunur. Bu etki mekanizmalarından en önemlisi D-ala-D-ala'ya bağlanarak hücre duvarı sentezinin

önlenmesidir (20). Birden çok antibakteriyel etki mekanizması, vankomisine karşı direnç gelişmesinin beklenenden az olmasına yol açar.

Parenteral vankomisin primer olarak metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonlarında kullanılması gerekir. Ayrıca iv kateter ya da yabancı cisimlerle ilişkili kogülaz-negatif stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en güvenilir ajandır. *Clostridium tetani* ve *Clostridium difficile* gibi gram pozitif anaerob basiller ve *Corynebacterium* türleri üzerinde de güçlü bakterisidal etki yapar (21,22). Gram-negatif basillere ve bakteriler dışındaki mikroorganizmalara etkisizdir.

Vankomisin konsantrasyonu, minimal inhibisyon konsantrasyonu değerlerinin altına düşse bile antibakteriyel etkisi (post antibiyotik etki) 2 saat kadar devam eder (18). İlk elde edildiğinde yüksek oranda (%30'a yakın) yabancı madde barındırırken son yıllarda geliştirilen preparatlar büyük ölçüde saflaştırılmış ve bugünkü vankomisin hidroklorür haline getirilmiştir. Steril suda çözüldükten sonra yavaş iv infüzyonla verilmelidir. Gastrointestinal kanaldan emilimi çok azdır. Sistemik infeksiyonların tedavisi için böbrek fonksiyonları normal olan erişkin hastalarda iv yolla 12 saat ara ile 1 gr. dozunda kullanılır. Böbrek yetmezliği olanlarda, vankomisin dozunun glomerüler filtrasyon oranına ve dializ uygulanıp uygulanmamasına göre düzenlenmesi önerilir. Yarı-ömrü böbrek fonksiyonları normal olan erişkinlerde 6-8 saat, yenidoğanlarda 5-10 saat, çocuklarda 4 saattir. Proteine bağlanma %10-55 kadardır ve önemli bir klinik farklılık yaratmaz. Vücut sıvılarına dağılımı (plevral, asit, sinoviyal, perikardiyal gibi) iyidir, verilen dozun %80-90'ı ilk 24 saatte idrarla atılır. Meninks inflamasyonu yoksa beyin omurilik sıvısına geçmez, menenjitte yüksek dozlarda (15 mg/kg/doz, günde dört kez) yeterli konsantrasyonlar sağlanır. Tamamına yakını glomerüler filtrasyon yolu ile atılır. Çok az bir kısmı karaciğerde metabolize edilir ve aktif formda safraya geçer.

Vankomisinin en sık rastlanılan yan etkileri ateş, titreme ve infüzyon yerinde flebittir (20). Özellikle dozun hızlı verilmesini takiben baş, boyun, toraks bölgelerini içine alan “red man” ya da “red neck” (flushing) sendromu görülebilir. Hipersensitiviteye bağlı makülopapüler ya da difüz eritematöz döküntü gelişebilir. Özellikle cerrahi sırasında hızlı iv infüzyonu takiben şok gelişebilir. Reversibl lökopeni, trombositopeni, eozinofili ve lakrimasyon nadiren bildirilen yan etkilerdir. Iv vankomisin kullanımını takiben gelişen *C. difficile* koliti olguları vardır. Vankomisinin diğer önemli bir yan etkisi nörotoksisitedir. Vankomisine bağlı nörotoksisite kendini 8. kranial sinir hasarı ve işitme kaybı ile gösterir.

Tinnitus ve yüksek tonlarda işitme kaybı ilk bulgulardır. İlacın kesilmesini takiben işitmede düzelme olabilir. Ancak işitme kaybı genellikle progresif ve kalıcıdır.

Vankomisine bağlı gelişen en önemli yan etki nefrotoksisitedir (23). Kullanıma sunulan ilk parenteral preparatlarında nefrotoksisite oranları %50 civarındayken, daha saf olan yeni vankomisin preparatları ile nefrotoksisite daha az görülmektedir (24). Literatürde sıklığı %1-42.6 oranında bildirilmektedir (25). Özellikle aminoglikozidler ve etakrinik asit ile birlikte kullanımı nefrotoksisite riskini artırır (26). Sık tekrarlayan kullanım öyküsü, yüksek dozlar ve aminoglikozidlerle kombine kullanım olmadığı sürece genellikle toksisite geriye dönüşümlüdür. Önlem için parenteral yoldan yüksek dozda vankomisin kullanımından kaçınılması ve diğer nefrotoksik ilaçlarla beraber kullanıldığında serum düzeylerinin yakın takibi gerekir (27). Vankomisin ile indüklenen nefrotoksisitenin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir.

2.1.3. Meropenem

Meropenem, parenteral olarak kullanılan ve yapısındaki 1-beta-metil grup ile 2-tiopirolidinil eki nedeniyle insanlardaki dehidropeptidaz-1'e (DHP-1) karşı stabil olan bir karbapenem antibiyotiktir (28). Bundan dolayı DHP-1 inhibitörü ilavesine gerek yoktur. Antibakteriyel etkisini mikroorganizmaların penisilin bağlayan proteinlerine (PBP) bağlanıp hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösterir. *Escherichia coli*'de PBP-2, *P. aeruginosa*'da PBP-2 ve PBP-3 meropenemin birincil hedefidir. *S. aureus*'un PBP-3 dışındaki tüm PBP lerine yüksek afinite gösterir. Ancak *S. aureus* suşlarında meropenemin PBP-1 ve PBP-2 ile oluşturduğu komplekslerden hızlı ayrışma özelliği vardır. Bakteri hücre duvarından kolayca penetre olabilmesi, bütün serin β -laktamazlara yüksek düzeyde stabilite göstermesi ve penisilin bağlayıcı proteinlere belirgin affinitesi, meropenemin geniş bir aerobik ve anaerobik bakteri spektrumuna karşı güçlü bakterisid etkisini açıklamaktadır (29).

Etki spektrumu diğer karbapenemler gibidir. Gram-pozitif, gram-negatif ve anaerob bakterilere karşı geniş bir etki spektrumu vardır; ancak diğer karbapenemlere göre, *P. aeruginosa*, enterobakteriler ve *Haemophilus influenzae*'ye karşı daha fazla etkinlik gösterir (30,31). Streptokoklara karşı imipenem kadar etkindir. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Enterococcus faecium*'a etkisizdir. MRSA suşlarına karşı çeşitli antibiyotiklerle kombinasyonunun sinerjik etki yaptığı bildirilmiştir.

Meropenem yaklaşık 5 dakika süren iv bolus enjeksiyon veya yaklaşık 15-30 dakika süren iv infüzyon şeklinde uygulanır. Tedavinin dozu enfeksiyonun tipine ve şiddetine göre değişmekte iken genel olarak, bakteriyel menenjit olgularında 8 saatte bir 2 gr, diğer enfeksiyonlarda 8 saatte bir 1 gr. şeklinde kullanılmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %2 olan meropenemin, yarı ömrü böbrek fonksiyonu normal olan bireylerde yaklaşık 1 saattir. 12. saatte, uygulanan dozun yaklaşık %70'i idrarla değişmeden atılır (32). Bu süreden sonra atılım son derece azdır. 500 mg doz uygulanmasından 5 saat sonra üriner konsantrasyonları 10 µg/mL üzerindedir. Meropenemin metaboliti mikrobiyolojik olarak inaktiftir. Bakteriyel menenjiti olan hastaların beyin-omurilik sıvısı da dahil olmak üzere, vücut sıvılarının ve dokularının çoğuna iyi penetre olur ve bakterilerin çoğunu inhibe etmek için gerekenden yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Böbrek yetmezliği olanlarda, meropenem dozunun glomerüler filtrasyon hızı ve dializ uygulanıp uygulanmamasına göre düzenlenmesi önerilir ancak karaciğer yetmezliğinde herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (33).

Meropenem genellikle iyi tolere edilen bir antibiyotiktir. Yan etki gelişimi %7-15 oranında bildirilmektedir. En sık rastlanılan yan etkiler; bulantı ve kusma (%3,6), diyare (%4,3), kaşıntı (%1,2) ve geçici hepatik biyokimyasal değişikliklerdir (7,13). ALT'de artış %7, AST'de artış %5,6 olguda bildirilmiştir (34). Meropenem, imipeneme oranla inhibitör bir nörotransmitter olan gamma aminobütirik asit (GABA)'e daha az afinite göstermesinden dolayı konvülziyon yan etkisi imipeneme oranla daha azdır (35,36).

2.2. Akut Böbrek Hasarı

2.2.1. Akut böbrek Hasarı Tanımı ve Tanı Kriterleri

ABH, genel olarak günler hatta saatler içinde böbrek fonksiyonlarının kaybıyla gelişen, nitrojenli atıkların ve diğer üremik toksinlerin birikimine neden olan, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesindeki bozukluğun hakim olduğu klinik bir sendrom şeklinde tanımlanabilir (1).

Bugüne kadar ABH'nın tıbbi literatürde otuzdan fazla tanımı yapılmıştır. Tanımlamalardaki farklılıklar, çalışmaların değerlendirilmesi ve birbirleri ile kıyaslanmalarında güçlükler doğurduğundan, Akut Diyaliz Kalite Girişim Gurubu (*Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI*) tarafından 2002 yılında ABH tanımlaması yapılmış ve böbrek hasarı şiddetine göre, risk (Risk), hasar (Injury), yetmezlik (Failure), kayıp (Loss),

ve son dönem böbrek hastalığı (End stage renal disease, ESRD) *RIFLE* sınıflaması geliştirilmiştir (Tablo 2.2.1) (37-39). *RIFLE* sınıflaması en hafif böbrek hasarından son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpaze içinde her evrede böbrek yetmezliğini değerlendirme olanağı tanımaktadır. Ayrıca *RIFLE* kriterleri ile yapılan tanımlamanın mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

RIFLE kriterleri tanımlandıktan sonra bu kriterler modifiye edilerek Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 2.2.2) (41). Karşılaştırmalı çalışmalarda ABH tanısını koymada ve sınıflamada iki kriter arasındaki farkın %1'den az olduğu ve AKIN kriterleri ile daha fazla akut böbrek yetmezliği vakası tanımlansa da (AKIN: %50.4 ve *RIFLE*: %43.8, p:0.018) mortaliteyi öngörme açısından aralarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (7,8).

RIFLE ve AKIN kriterleri ABH için ortak bir dil oluşturmuştur, ancak her ikisi de böbrek fonksiyonları bozulduktan sonra tanı koymaya yardımcıdır. Bu yüzden böbrek yetersizliğini daha erken dönemde tanımlamamızı sağlayacak, ABH riskini belirleyecek yeni belirteçlere gereksinim vardır.

Tablo 2.2.1 *RIFLE* sınıflaması³⁸

	GFR¹ /Kreatinin Kriterleri	İdrar Çıkışı Kriterleri
- Risk(Risk)	Serum Cr ² ×1.5 veya GFR'de azalma >%25	6 saat süreyle idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat
- Injury(Hasar)	Serum Cr ×2 veya GFR'de azalma >%50	12 saat süreyle idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat
- Failure(Yetmezlik)	Serum Cr ×3 veya GFR'de azalma >%75 veya serum Cr ≥4 mg/dL iken akut 0,5 mg/dl artış	24 saat süreyle idrar çıkışı <0.3 mL/kg/hr veya 12 saatlik anuri
- Loss(Kayıp)	4 haftadan uzun süren böbrek fonksiyon kaybı	
- End Stage(Son Dönem)	3 aydan fazla süren böbrek fonksiyon kaybı	

¹ GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ² Cr: Kreatinin

Tablo 2.2.2 AKIN sınıflaması⁴¹

	Serum kreatinin kriterleri	İdrar çıkışı kriterleri
Evre 1	Serum kreatininde > 0.3 mg/dl artma(48 saat içinde) veya bazale göre 1,5-2 kat artış.	6 saat süreyle idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat
Evre 2	Serum kreatininde bazale göre >2-3 kat artma	12 saat süreyle idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat
Evre 3	Serum kreatininde bazale göre >3 kat artma veya serum kreatinin > 4 mg/dl iken akut 0,5 mg/dl artış	24 saat süreyle idrar çıkışı <0.3 mL/kg/saat veya 12 saatlik anüri

2.2.2. Hastane Kaynaklı Akut Böbrek Hasarı

ABH hastanede yatan hastalarda sık görülen klinik bir durumdur. Böbrek hasarı gelişimi sonrası, hastaların mortalite riski artmakta ve hastanede yatış süreleri uzamaktadır. Hastane kaynaklı ABH insidansı %0,2-7 arasında olup, yoğun bakım ünitelerinde bu oran % 20-35'e ulaşır (2-4). Toplum kaynaklı ABH'nın aksine, hastane kaynaklı ABH gelişiminde birden çok risk faktörü bir arada bulunur (Tablo 2.2.2.1) (44-46).

Nash ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, hastane kaynaklı ABH gelişim nedenleri sıklık sırasına göre, renal perfüzyonda azalma, ilaçlar, radyokontrast madde kullanımı, cerrahi işlem, sepsis, organ transplantasyonu ile ilişkili faktörler, obstrüktif üropati ve hepatorenal sendrom olarak tespit edilmiştir (3). Yine aynı çalışmada yaş, ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. 18-39 yaş aralığındaki hastalarda ABH riski %3,7 iken, 40-59 yaş aralığında %5,6 , 60-70 yaş aralığında %8,6 , 80 yaş üstü hastalarda %10,6 olduğu görülmüştür. Kohli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, nefrotoksik ilaç ve radyokontrast madde kullanımı, sepsis, renal hipoperfüzyon ve cerrahi işlemlerin ABH gelişimine en sık yol açan nedenler olarak tespit edilmiştir (47).

Dasta ve arkadaşları, kardiyak cerrahi uygulanmış 516 hastanın dahil edildiği retrospektif vaka kontrol çalışmasında ABH gelişiminin finansal etkisini araştırmış, ABH'nın şiddeti arttıkça, mortalite, hastanede yatış süresi, renal replasman tedavi ihtiyacı, ve hastane masraflarının progresif bir şekilde arttığını gözlemlemiştir (48). ABH gelişen hastalarda, kontrol grubuna göre, mortalitede 2 kat, cerrahi sonrası yatış süresinde 1.8 kat, cerrahi sonrası hastane maliyetlerinde 1.6 kat artma olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Chertow ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dL artışın, mortalitede, hastaların yatış sürelerinde ve hastane masraflarında anlamlı bir şekilde artmaya sebep olduğu görülmüştür (49).

Tablo 2.2.2.1. Hastane kaynaklı ABH nedenleri

Nedenler	Klinik Durumlar
Yaş	
Altta yatan hastalıklar	Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon
Renal perfüzyonda azalma	Hipovolemi, hipotansiyon, kalp yetmezliği
Sepsis	
Medikal tedavi	NSAII ¹ , RAS ² blokerleri, diüretik, antibiyotik
Cerrahi işlem	
Radyokontrast madde kullanımı	

¹ NSAII: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, ² RAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

2.2.3. Akut Böbrek Hasarı Etyolojisi

2.2.3.1. Prerenal Nedenler

Prerenal azotemi ABH'nın en sık sebebidir. Böbrek parankim dokusu sağlamdır, böbrek perfüzyonunun normale getirilmesi ile böbrek fonksiyonları hızla düzelir. Genellikle ekstrasellüler sıvı kaybı (kanama, kusma, ishal, diüretik vs) sonucunda oluşur. Ayrıca kalp yetmezliği, siroz gibi total vücut sıvısının normal veya fazla olduğu ancak etkin damar içi volümün az olduğu durumlarda da prerenal azotemi görülebilir. Tedavi edilmeyen şiddetli renal hipoperfüzyon iskemik akut tübüler nekroz (ATN)'un gelişmesine katkıda bulunabilir. Prerenal azotemi ve iskemik ATN sıklıkla bir aradadır ve ABH'lı olguların %75' inden sorumludur (50,51).

Tablo 2.2.3.1 Prerenal ABH nedenleri

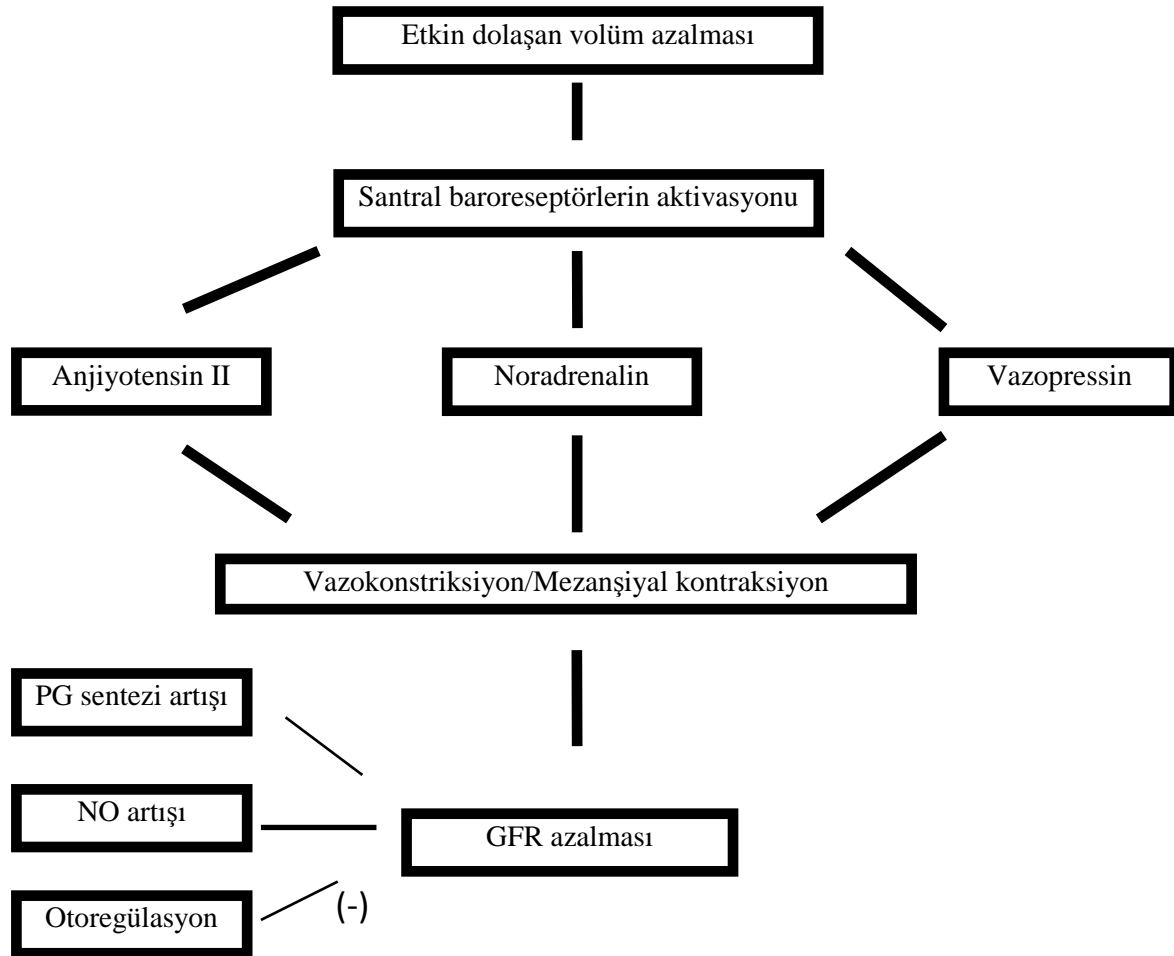
Nedenler	Klinik Durumlar
Intravasküler volümde azalma	<ul style="list-style-type: none">• Hemoraji (travma, cerrahi, gastrointestinal sistem kanaması)
	<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal sistemden sıvı kaybı (kusma, ishal ,cerrahi drenaj, nazogastrik drenaj)
	<ul style="list-style-type: none">• Renal kayıplar (diüretikler, diabetes insipidus, adrenal yetmezlik)
	<ul style="list-style-type: none">• 3. boşluğa kayıplar (pankreatit, peritonit, travma, yanık, <i>crush</i> sendromu)
Kalp debisinde azalma	<ul style="list-style-type: none">• Myokard, kalp kapakları ve perikard hastalıkları, aritmiler, perikardiyal tamponad
	<ul style="list-style-type: none">• Mekanik ventilasyon, pulmoner hipertansiyon, ciddi pulmoner emboli
Böbreğin oteoregülasyon cevabının azaldığı renal hipoperfüzyon	<ul style="list-style-type: none">• Kalsinörin inhibitörleri, ACE(Anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar
Sistemik vazodilatasyon	<ul style="list-style-type: none">• Sepsis, anafilaksi, karaciğer yetmezliği
Renal vazokonstriksiyon	<ul style="list-style-type: none">• Sepsis, hepatorenal sendrom, hiperglisemi

Etkin arteriyel volüm eksikliği ortalama arteriyel basınçta azalmaya yol açarak arteriyel ve kardiyak baroreseptörleri uyarır. Böylece vazokonstriktör ve antinatriüretik mekanizmalar, sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistemi ve antidiüretik hormon (ADH) devreye girer. Noradrenalin, anjiyotensin II (AII) ve ADH göreceli olarak daha az önemli olan vasküler yataklarda (müskülökutanöz, splanknik) vazokonstriksiyonu uyararak, ter bezlerinden tuz kaybını baskılayarak, susama ve tuz iştahını arttırarak, renal su ve tuz tutulumuna yol açarak, kardiyak ve serebral perfüzyonu koruma yönünde görev yapar (52-54).

Hafif hipoperfüzyonda çeşitli kompensatuvar mekanizmalar sayesinde renal kan akımı, ultrafiltrasyon basıncı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sabit tutulur. Perfüzyon basıncında azalma olduğunda afferent arteriyolde vazodilatasyon olur (otoregülasyon). Vazodilatatör prostaglandinlerin (PGI₂, PGE₂), kallikrein ve kininlerin ve muhtemelen nitrik oksit (NO) intrarenal sentezi artar. AII daha çok efferent arteriyolde vazokonstriksiyona yol açar. Sonuçta intraglomerüler basınç korunur, glomerülde filtre edilen renal plazma fraksiyonu (filtrasyon fraksiyonu) artar ve GFR sabit tutulur (55,56).

Ağır hipoperfüzyon varlığında, bu kompensatuvar mekanizmalar yeterli olmaz ve prerenal ABH gelişir. Sistemik ortalama arteriyel basınç 80 mm Hg düzeyindeyken otoregülasyon en yüksek seviyesindedir (56). Bu kan basıncının altında GFR hızla düşer. Yaşlı, hipertansif nefrosklerozlu ve diyabetik nefropatili hastalarda daha az derecedeki hipotansiyonda da prerenal azotemi gelişebilir. Ayrıca, AII çok yüksek konsantrasyonlarda seçiciliği ortadan kalkarak her iki arteriyolde eşit derecede vazokonstriksiyon yapar (57).

Şekil 2.2.3.1 Prerenal azoteminin fizyopatolojisi.



2.2.3.2. İntrinsik Renal Azotemi: Renal ABH, glomerül, tübüller, kapiller, arteriyoller veya interstisyumun hasarlanması sonucunda gelişir. ABH'li olguların yaklaşık %35-40'ını oluşturur (54). Bunların %80-90'ı iskemiye ve/veya nefrotoksinlere bağlı olarak gelişen ATN'li olgulardır (58). Renal ABH nedenleri Tablo 2.2.3.2.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.2.3.2.1.Renal (intrinsik) ABH nedenleri

Nedenler	Klinik Durumlar
Renovasküler tıkanıklık	<ul style="list-style-type: none"> • Renal arter tıkanıklığı (aterosklerotik plak, tromboz, emboli, vaskülit)
	<ul style="list-style-type: none"> • Renal ven tıkanıklığı (tromboz, bası)
Renal mikrovasküler yatağın veya glomerüllerin hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuar (glomerülonefrit, vaskülit, radyasyon)
	<ul style="list-style-type: none"> • Vazospastik (malign hipertansiyon, gebelik toksemisi, skleroderma, hiperkalsemi, ilaçlar, radyokontrast ajanlar)
	<ul style="list-style-type: none"> • Hematolojik (hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma)
Akut tübüler nekroz	<ul style="list-style-type: none"> • İskemi (hücre dışı volümün kaybı, düşük kalp debisi, renal vazokonstriksiyon, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri)
	<ul style="list-style-type: none"> • Toksinler (<u>Ekzojen</u>: radyokontrast madde, siklosporin, antibiyotikler, kemoteropatikler, asetaminofen, <u>Endojen</u>: myoglobin, hemoglobin, ürik asit, oksalat, myelom hafif zincirleri)
Tübülo interstisyel nefrit	<ul style="list-style-type: none"> • Alerjik (antibiyotikler, diüretikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar)
	<ul style="list-style-type: none"> • İnfeksiyon (bakteriyel, viral, fungal)
	<ul style="list-style-type: none"> • İnfiltrasyon (lenfoma, lösemi, sarkoidoz)
	<ul style="list-style-type: none"> • Renal allograft reddi

2.2.3.2.2. Akut Tübüler Nekroz

İskemik ATN, prerenal azoteminin aksine, renal perfüzyonun düzelmesi ile hemen çözülmez. Ağır formunda renal hipoperfüzyon, bilateral renal kortikal nekroz ve geri dönüşsüz böbrek yetmezliğine yol açar. İskemik ATN sıklıkla, major cerrahi girişim, travma, ağır hipovolemi, sepsis ve ağır yanıklar sonucu gelişir (58,59).

Nefrotoksik ATN, endojen veya ekzojen toksinlere bağlıdır. Toksinler, intrarenal vazokonstriksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübüler obstrüksiyona yol açarak ABH'ya neden olur.

2.2.3.2.2.1. İskemik ATN Fizyopatolojisi

Renal iskemi sonrası GFR azalmasının nefron bazında iki temel mekanizması vardır. Bunlar, intrarenal vazokonstriksiyon ve tübüler disfonksiyondur. Tübüler epitelyal hasar glomerüler filtratın geri kaçıışı (back-leakage) ve tübüllerin obstrüksiyonu yoluyla GFR'yi azaltır. Nefronun, iskemik hasara en duyarlı kısımları, göreceli olarak hipoksik ve iş yükü yüksek, dolayısı ile de enerji tüketimi en fazla olan proksimal tübülün düz parçası (pars recta) ve Henle'nin medüller kalın çıkan koludur (54-56).

İskemide hücre hasarını başlatan ilk olay ATP azalmasıdır. Bunu, ATP-bağımlı taşıyıcı sistemlerin işlev bozuklukları, hücre-aktin iskeletinin bozulması, hücre içi iyon dengelerinin bozulması ve oksidatif hasar izler. Perfüzyon sağlandıktan sonraki hücre içi değişiklikler de hasarı arttırır (reperfüzyon hasarı). Sonuç olarak, tübüler hücre tam olarak ölmese de, işlev bozukluğu tübüler kaçak ve tıkanmaya, bu da GFR'de azalmaya neden olur (59,60).

2.2.3.2.2.2. ATN Klinik Seyir

ATN, klinik olarak üç fazda incelenebilir: Başlangıç, idame ve iyileşme.

Başlangıç fazı: İskemik ya da toksik olaya maruziyet ve parankim hasarının ortaya çıktığı dönemdir. Bu dönem saatler-günler sürer ve ATN bu dönemde potansiyel olarak önlenemez.

İdame fazı: Parankim hasarının yerleşip, GFR'nin giderek azaldığı dönemdir. Bu periyotta idrar çıkışı en düşük düzeydedir. Üremik komplikasyonlar çoğunlukla idame fazında ortaya çıkar.

İyileşme fazı: Renal dokunun onarım ve rejenerasyonu ile renal fonksiyonların düzeldiği dönemdir. Ortalama 4 hafta sürer. İyileşmenin başladığı, idrar miktarında tedrici artış ve bir iki gün içinde serum kreatinin düzeyinin düşmeye başlaması ile anlaşılır. Post-ATN diürez, biriken su ve tuz atılımı ve solütlere bağlı ozmotik diürece bağlıdır. Bazen diürez uygunsuz ve aşırı miktarlarda olabilir. Bu dönemde sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları ortaya çıkabilmektedir.

2.2.3.2.3. Postrenal Azotemi

Postrenal azotemi, bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyon, ya da soliter böbrekli hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumlarında gelişebilir (61). En sık neden, mesane boynu obstrüksiyonudur; bu da prostat hastalıkları (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinerjik tedavi sonucu ortaya çıkabilir (62). Daha az sıklıkta görülen nedenler, alt üriner traktın taş, pıhtı, spazmlı üretrit ile tıkanmasıdır. Üreter obstrüksiyonu intralüminal (taş, pıhtı, renal papilla), duvar infiltrasyonu (neoplazi) ya da eksternal basıya (retroperitoneal fibrozis, neoplazi, abse, cerrahi ligasyon) bağlı olabilir (63).

Tıkanmanın erken dönemlerinde renal kan akımı artar. Ancak daha sonra renal vazokonstriksiyon sonucu renal kan akımı azalır. Bu da GFR'nin daha da fazla azalmasına neden olur.

ABH ile ayaktan başvuran hastalarda ilaç toksisitesi, akut intersitisyel nefrit, hücre dışı volümün kaybı, obstrüksiyon, glomerulonefrit, vaskülit, yatan hastalarda hücre dışı volümün kaybı, ilaç toksisitesi, kontrast nefropatisi, hipotansiyon ve sepsis sıklıkla saptanan nedenlerdir. ABH gelişmesinde çoğu kez birden çok nedenin katkısı vardır (64,65).

2.2.4. Akut Böbrek Hasarı Kliniği

ABH genellikle asemptomatiktir ve hastaların rutin biyokimyasal taramasında serum üre ve kreatinin seviyesindeki akut artış ile tanı konulur. İlerlemiş olgular hücre dışı volümün

kaybı bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, ödem, nefes darlığı, idrar miktarında azalma, tansiyon yüksekliği ile başvurabilirler (66). ABH'da görülen bulgular Tablo 2.2.4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 2.2.4.1 ABH'da görülen bulgular

Prerenal ABH	Renal ABH	Postrenal ABH
Ağırlık kaybı	Kan basıncı artışı	Glob vezikal
Oligüri	Cilt döküntüsü (raş, livedo retikularis)	Hematüri
Ortostatik hipotansiyon	Hematüri	Bel ağrısı
Taşikardi	Bel ağrısı	
Boyun venlerinde düzleşme	Oligüri	
Cilt ve mukozalarda kuruma	Üfürüm	
S3, akciğerde krepitasyon		
Ödem		
Ağırlık artışı		

2.2.5. Akut Böbrek Hasarı Komplikasyonları

2.2.5.1. Intravasküler Volüm Değişikliği

Intravasküler sıvı yüklenmesi ABH'nın sık görülen bir sonucudur. Klinik olarak hafif hipertansiyon, juguler venöz basınç artışı, akciğer bazallerinde raller, plevral sıvı veya asit, periferik ödem, kilo artışı ve hayatı tehdit eden akciğer ödemi şeklinde kendini gösterir (67).

2.2.5.2. Elektrolit Bozuklukları

ABH da en sık görülen elektrolit bozuklukları; hiponatremi, hiperpotasemi ve hiperfosfatemidir (68). Hiperpotasemi potansiyel olarak ölümcül olabilen bir

kompliksiyondur. ABH'da hipokalemi ve hipomagnezemi nadirdir ve genellikle aminoglikozitler, sisplatin ve amfoterisinin sebep olduğu non oligürük ATN'da görülür (69). Hafif asemptomatik hipermagnezemi oligürük ABH'da alışılmış bir bulgudur ve alınan magnezyumun atılımındaki bir bozukluğu gösterir.

2.2.5.3. Asit-Baz Bozuklukları

ABH'da sıklıkla anyon açığı artmış metabolik asidoz görülür (70). Metabolik alkaloz nadirdir, asidozun bikarbonatla aşırı düzeltilmesi veya kusma ya da nazogastrik aspirasyon sonucu mide salgılarının kaybına bağlı prerenal ABH sırasında görülebilir.

2.2.5.4. Üremik Sendrom

Şiddetli ABH'nın uzun sürmesi veya kısa süreli de olsa anürik azotemi sıklıkla üremik sendrom gelişimine yol açar. Üremik sendromun klinik görünümü, perikardit, perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponadın yanı sıra iştahsızlık, bulantı, kusma, gastrit, ülser, kanama ve ileus gibi gastrointestinal komplikasyonlar ile letarji, konfüzyon, stupor, koma, ajitasyon, psikoz, asteriksis, miyoklonus, hiperrefleksi, husursuz bacak sendromu, fokal nörolojik defisitler ve konvülzyonlar şeklindeki nöropsikiyatrik bozuluklardır (68).

Tablo 2.2.5.4.1. ABH'nın sık rastlanan komplikasyonları

Metabolik	Kardiyovasküler	Gastrointestinal	Nörolojik	Hematolojik
Hiperpotasemi	Pulmoner ödem	Bulantı	Asteriksis	Anemi
Metabolik asidoz	Aritmi	Kusma	İrritabilite	Kanama
Hiponatremi	Perikardit	Malnütrüsyon	Konvülzyon	
Hipokalsemi	Perikardiyal efüzyon	Hemoraji	Bilinç deđişiklikleri	
Hiperfostatemi	Pulmoner emboli			
Hipermagnezemi	Hipertansiyon			
Hiperürisemi	Myokard infarktüsü			

2.2.6. Akut Böbrek Hasarı Tedavisi

2.2.6.1. Altta Yatan Nedene Yönelik Tedavi

2.2.6.1.1. Prerenal Azotemi Tedavisi

Prerenal azotemi böbrek perfüzyonun sağlanması ile hızla düzelir. Tedavi hipoperfüzyona yol açan nedene yönelik olmalıdır. İzotonik sodyum klorür, plazma kayıpları (örneğin yanık veya pankreatit) için uygun replasman sıvısıdır (71). Kolloid solüsyonlar prerenal ABH'da dikkatli kullanılmalı ve GFR'yi azaltma potansiyeli olduğundan böbrek fonksiyonları düzenli bir şekilde takip edilmelidir. Sıvı tedavisinde, özellikle prerenal ABH ile birlikte kalp yetmezliği ya da sirozu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (71,72). Bu hastalarda etkili plazma volümünün azalmasına bağlı hipovolemi olabilir. Sıvılar yavaş verilmelidir, çünkü sıvı tedavisine cevap vermeyenlerde asit oluşumunda artış ve/veya akciğer ödemi gelişebilir.

2.2.6.1.2. İntrinsik Renal Azotemi Tedavisi

Tedavinin önemli kısmını hipovoleminin düzeltilmesi, kardiyak fonksiyonun iyileştirilmesi ve nefrotoksik ajanların kesilmesi oluşturur (73). Büyük cerrahi girişimler, travma ve yanıklardan sonra, intravasküler hacmin hızla düzeltilmesi, ATN insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır. ATN'nin iyileşmesini hızlandıracak özel bir tedavi yoktur. Uygun sıvı tedavisi, komplikasyonların tedavisi ve daha fazla hasardan korunma önlemleri, tedavinin aslını oluşturmaktadır. Renal arter veya renal ven trombozu olanlarda sistemik antikoagülasyon yararlı olabilir. Ayrıca malign hipertansiyona bağlı glomerülosklerozda sistemik arteriyel kan basıncının kontrolü önemlidir (74).

2.2.6.1.3. Postrenal Azotemi Tedavisi

Postrenal azoteminin çözümü genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Obstrüksiyonun hızla ortadan kaldırılması böbreklerin irreversibl hasardan korunması için önemlidir. Bazı hastalarda, obstrüksiyon giderildikten sonraki günlerde tüp fonksiyonlarının geç düzelmesi nedeniyle sıvı replasmanı gerektirebilecek kadar yoğun diürez olabilir (71).

2.2.6.2. Akut Böbrek Hasarı Komplikasyonlarının Tedavisi:

2.2.6.2.1. Intravasküler Sıvı Yüklenmesi:

Intravasküler sıvı yüklenmesi, su-tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı ile tedavi edilebilir. Diüretiklere dirençli hastalarda ultrafiltrasyon veya diyaliz gerekebilir (75).

2.2.6.2.2. Elektrolit Bozuklukları:

Hiperpotasemi ABH' da görülen en önemli elektrolit dengesizliğidir ve tedavi edilmezse ölümlü sonlanabileceğinden acil olarak potasyum düzeyini düşürücü önlemler alınmalıdır (76). Medikal tedaviye yanıtızsız hastalarda diyaliz gereklidir. Hiponatremi, su kısıtlaması ve hipotonik iv sıvılardan kaçınılması ile genellikle düzelir. Hiperfosfatemi, diyetle fosfor alımının kısıtlanması ve fosfat emilimini engelleyen ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat veya sevelamer vb.) kullanımı ile kontrol edilir (77). Hipokalsemi ise daha çok rabdomiyoliz, pankreatit veya bikarbonat alımından sonra görülür ve şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez. Hipermağnezemi için magnezyum içeren antasitleri kullanmak yeterlidir (78).

2.2.6.2.3. Asit Baz Dengesi Bozuklukları:

Metabolik asidoz, serum bikarbonat konsantrasyonu 15 mEq/L'nin altına düşmedikçe tedavi gerektirmez. Daha şiddetli asidoz oral veya iv bikarbonat ile düzeltilebilir. Bikarbonat replasmanı yapılan hastalar sıvı yüklenmesi, hipernatremi ve metabolik alkaloz gibi bikarbonat komplikasyonları açısından yakından izlenmelidir (70).

2.2.6.3. Akut Böbrek Hasarında Beslenme

Eğer böbrek hasarı kısa süreli ve hasta katabolik değilse diyet proteini 0.6-0,8 gr/kg/gün ile kısıtlanmalıdır. Katabolik hastalara, sürekli renal replasman tedavisi alanlar dahil 1.5 gr/kg/gün protein verilebilir. Total kalori alımı 35 kcal/kg/gün'ü (tipik olarak 25-30 kcal/kg/gün) geçmemelidir (79-81).

2.2.6.4. Akut Böbrek Hasarında Diyaliz Endikasyonları

Akut böbrek hasarlanmasında diyaliz endikasyonları şunlardır:

- Semptomatik üremi (asteriksiz, perikart frotmanı, ensefalopati),
- Medikal tedaviye dirençli metabolik asidoz,
- Medikal tedaviye dirençli hiperpotasemi,
- Medikal tedaviye dirençli sıvı yüklenmesi.

ABH'da renal replasman tedavisinin hedefi sıvı dengesini normal sınırlarda tutmak, elektrolit dengesizliğini düzenlemek ve üremiyi kontrol etmektir. Diyalize alınma zamanı ile ilgili ortak bir görüş birliği de henüz yoktur (82,83).

2.2.7. Akut Böbrek Hasarının Prognozu

Tıbbi bakımdaki ilerlemelere rağmen ABH'nın morbidite ve mortalitesi yüksektir (% 20-70). Mortalite oranı sepsis ve renal replasman tedavisi gerektiren hastalarda daha da yüksektir (84). En önemli ölüm sebepleri enfeksiyon, kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarıdır.

Yüksek mortaliteyle ilişkili olan risk faktörleri hastanın izlendiği klinik servise göre çeşitlilik gösterir. Bununla birlikte genel olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, altta yatan kronik renal yetmezlik, oligüri, sepsis, multiorgan yetmezlik, kalp yetersizliği ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların varlığı, aminoglikozid kullanımı, hipovolemi ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması kötü prognoza işaret eder (84,85). Ayrıca hastanede gelişen ABH olgularında, mortalite hastane dışında ABH gelişip hastaneye başvuranlara göre daha fazladır (86).

3. YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışma 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında herhangi bir nedenle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde yatmış olan hastaların elektronik veri tabanındaki kayıtları incelenerek yapıldı. Çalışma grubunu, hastanedeki izlemi sırasında en az 48 saat boyunca tek başına piptaz, tek başına vankomisin tedavisini almış hastalar ile, piptaz ile vankomisin ya da meropenem ile vankomisin antibiyoterapilerini en az 48 saat boyunca eş zamanlı almış olan hastalar oluşturdu.

Çalışmaya, hastanedeki yatışı sırasında dahili ya da cerrahi yoğun bakım ünitelerinde izlenmiş olan hastalar, antibiyoterapiye başlanmadan önce bazal kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üstünde olan hastalar, rutin hemodiyaliz ya da periton diyalizi programında olan hastalar, septik şokta olan hastalar ile hamile hastalar dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, yattığı servis (dahili, cerrahi), altta yatan hastalıkları, antibiyotiklerin başlama ve bitiş tarihleri, antibiyotik başlanmadan önce varolan nefrotoksik ilaç kullanımı ile antibiyotik tedavisi sırasında ek nefrotoksik ilaç kullanımı kaydedildi. Ayrıca hastaların bazal kreatinin ve tedavi sırasındaki maksimum kreatinin düzeyleri, bu dönemde ABH gelişip gelişmediği, ve eğer gelişti ise akıbetinin ne olduğu hastanenin elektronik veritabanı incelenerek kaydedildi.

ABH tanımı için *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre antibiyotik başlandıktan sonraki ilk 48 saat içinde bazal kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dL artma ya da tedavi boyunca bazal kreatinin düzeyinde %50 artış ABH gelişimi için anlamlı kabul edildi. ABH tanımı için AKIN tarafından önerilen idrar miktarı ile ilişkili kriter (6 saat ve üzeri süre boyunca hastanın idrar çıkışının 0.5mL/kg/saat altında olması), elektronik veri tabanında değerlendirilemediğinden dikkate alınmadı.

Hastaların bazal kreatinin düzeyi, hastaneye yatışındaki bakılmış olan ilk kreatinin değeri kabul edildi (101). ABH gelişimini değerlendirebilmek için antibiyotik kullanımı boyunca düzenli olarak kreatinin düzeyi ölçülmüş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

ABH gelişim günü, piptaz ya da vankomisinden herhangi birini kullanılanlarda antibiyotik tedavisi başlangıç günü; piptaz artı vankomisin ya da meropenem artı vankomisin

kombinasyonunu alanlarda, kombine kullanımın başlangıç günü sıfırinci gün kabul edilerek hesaplandı.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Etik kurul karar no: GO 14/331-32, Onay tarihi:06/06/2014).

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (*Statistical Package For Social Sciences for Windows*) 15.0 sürümü ile bilgisayar ortamında analiz edildi. Çalışmada yer alan yaş, kreatinin ortalaması gibi değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro-Wilks* testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki normal dağılmayan sayısal verilerin analizi için *Mann-Whitney U* ve *Kruskal-Wallis* testleri kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizler sonucunda ABH gelişimi için anlamlı olarak değerlendirilen risk faktörleri kullanılarak lojistik regresyon analizi ile çok değişkenli analiz uygulandı. Her değişken için odds oranları ve eşlik eden %95 güven aralıkları hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı P değeri <0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 402 hasta dahil edildi. 402 hastanın 76'sında (%19) tedavi sırasında ABH gelişti. ABH gelişen hastaların yaş ortalaması ($58,62 \pm 17,9$), ABH gelişmeyen hastaların yaş ortalamasından daha büyüktü ($54,68 \pm 17,54$), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,1$).

ABH gelişenlerde kadınlar, gelişmeyenlerde ise erkekler daha fazla olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,42$). ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımlarına göre karşılaştırılması

	Akut Böbrek Hasarı Gelişen (n=76)	Akut Böbrek Hasarı Gelişmeyen (n=326)	P değeri
Yaş*	58,62 ± 17,9	54,68 ± 17,54	0,1
Cinsiyet			
Kadın	40 (%52,6)	155 (%47,5)	
Erkek	36 (%47,4)	171 (%52,5)	0,42

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

ABH gelişen hastaların %47,4'ünde, gelişmeyen hastaların %42,6'ında hipertansiyon mevcuttu. İki grup arasında hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,45$).

ABH gelişen grupta, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, solid organ tümörü, renal transplantasyon varlığı daha fazla iken, ABH gelişmeyen grupta, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kollajen doku hastalığı, hematolojik malignite varlığı daha fazla idi. Kemik iliği transplantasyonu ve karaciğer transplantasyonu yapılan az sayıdaki hastaların hiçbirinde ABH saptanmadı. Hastaların eşlik eden hastalıkları ayrıntılı olarak Tablo 4.2' de sunulmuştur.

Tablo 4.2. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımları

	Akut Böbrek Hasarı Gelişen (n=76)	Akut Böbrek Hasarı Gelişmeyen (n=326)	P değeri
Hipertansiyon	36 (%47,4)	139 (%42,6)	0,45
Diabetes mellitus	21 (%27,6)	76 (%23,3)	0,42
Kronik böbrek hastalığı	11 (%14,5)	53 (%16,3)	0,70
Koroner arter hastalığı	13 (%17,1)	50 (%15,3)	0,70
Kalp yetmezliği	12 (%15,8)	38 (%11,7)	0,33
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	13 (%17,1)	68 (%20,9)	0,46
Kollajen doku Hastalığı	4 (%5,3)	18 (%5,5)	0,93
Hematolojik Malignite	7 (%9,2)	58 (%17,8)	0,07
Solid organ Tümörü	32 (%42,1)	116 (%35,6)	0,29
Kemik iliği transplantasyonu	-	13 (%4)	0,08
Renal transplantasyon	1 (%1,3)	3 (%0,9)	0,75
Karaciğer transplantasyonu	-	2 (%0,6)	0,49

Başlangıç (bazal) kreatinin ortalamaları, ABH gelişen ve gelişmeyen grupta benzerdi (Tablo 4.3). Antibiyotik tedavisi öncesinde nefrotoksik ilaç kullanımı ABH grubunda %71,1, ABH gelişmeyenlerde %59,5 olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (p=0,06).

Tablo 4.3. İki grubun bazal kreatinin ortalamaları, başlangıçta nefrotoksik ilaç ve antibiyoterapi sırasında ek nefrotoksik ilaç kullanımlarına göre karşılaştırılması

	Akut Böbrek Hasarı Gelişen (n=76)	Akut Böbrek Hasarı Gelişmeyen (n=326)	P değeri
Bazal kreatinin	0,777 ± 0,349	0,765 ± 0,322	0,72
Başlangıçta nefrotoksik kullanımı	54 (%71,1)	194 (%59,5)	0,06
Ek nefrotoksik kullanımı	30 (%39,5)	149 (%45,7)	0,32

Çalışmaya dahil edilen 402 hastadan, 200'ü (%49,8) tek başına piptaz, 70'i (%17,4) tek başına vankomisin, 63'ü (%15,7) eş zamanlı piptaz ve vankomisin, 69'u da (%17,1) eş zamanlı meropenem ve vankomisin aldı. Hastaların almış oldukları antibiyotiklere göre yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve eşlik eden hastalıkları Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tek başına piptaz alanların yaş ortalaması $58,82 \pm 16,62$, tek başına vankomisin alanların $52,49 \pm 17,28$, piptaz artı vankomisin alanların $53,27 \pm 18,22$ ve meropenem artı vankomisin alan hastaların $50,57 \pm 18,77$ olup bu dört grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,07$). Cinsiyet dağılımı açısından da antibiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,8$).

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında, antibiyotik grupları arasında hipertansiyon ($p=0,01$), kalp yetmezliği ($p=0,04$), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ($p=0,02$), hematolojik malignite ($p=0,04$) ve kemik iliği transplantasyonu ($p=0,02$) varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Buna karşın diabetes mellitus ($p=0,78$), kronik böbrek hastalığı ($p=0,11$), koroner arter hastalığı ($p=0,26$), kollajen doku hastalığı ($p=0,19$), solid organ tümörü ($p=0,97$), renal transplantasyon ($p=0,57$), karaciğer transplantasyonu ($p=0,53$) her dört grupta da benzerdi.

Tablo 4.4. Antibiyotik gruplarına göre, yaş ortalamalarının, cinsiyet dağılımlarının ve eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması.

	Piptaz¹ (n=200)	Vankomisin (n=70)	Piptaz+Van² (n=63)	Mero+Van³ (n=69)	P Değeri
Yaş*	58,82 ±16,62	52,49 ±17,2	53,27±18,22	50,57±18,77	0,07
Cinsiyet					
Kadın	99 (%49,5)	34 (%48,6)	27 (%42,9)	35 (%50,7)	
Erkek	101 (%50,5)	36 (%51,4)	36 (%57,1)	34 (%49,3)	0,8
Komorbiditeler					
Hipertansiyon	101(%50,5)	31 (%44,3)	20 (%31,7)	23 (%33,3)	0,01
Diabetes mellitus	52 (%26)	15 (%21,4)	13 (%20,6)	17 (%24,6)	0,78
Kronik böbrek Hastalığı	39 (%19,5)	6 (%8,6)	7 (%11,1)	12 (%17,4)	0,11
Koroner arter Hastalığı	33 (%16,5)	15 (%21,4)	6 (%9,5)	9 (%13)	0,26
Kalp yetmezliği	32 (%16)	10 (%14,3)	2 (%3,2)	6 (%8,7)	0,04
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	51 (%25,5)	14 (%20)	6 (%9,5)	10 (%14,5)	0,02
Kollajen doku Hastalığı	14 (%7)	2 (%2,9)	5 (%7,9)	1 (%1,4)	0,19
Hematolojik Malignite	21 (%10,5)	13 (%18,6)	11 (%17,5)	20 (%29)	0,04
Solid organ Tümörü	74 (%37)	24 (%34,3)	24 (%38,1)	26 (%37,7)	0,97
Kemik iliği transplantasyonu	4 (%2)	-	3 (%4,8)	6 (%8,7)	0,02
Renal transplantasyon	3 (%1,5)	-	-	1 (%1,4)	0,57
Karaciğer Transplantasyonu	1 (%0,5)	-	1 (%1,6)	-	0,53

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. ¹ Tek başına piperasilin-tazobaktam alanlar, ² Piperasilin-tazobaktam ve vankomisin eş zamanlı alanlar, ³ Meropenem ve vankomisin eş zamanlı alanlar

Antibiyotik gruplarının bazal kreatinin ortalamaları, başlangıçta nefrotoksik ilaç kullanımları ve antibiyoterapi sırasında ek nefrotoksik ilaç kullanımları Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Bazal kreatinin ortalaması en yüksek olan grup tek başına piptaz alan hastalar iken ($0,845 \pm 0,355$), bazal kreatinin ortalaması en düşük grup ise eş zamanlı meropenem ve vankomisin alanlardı ($0,671 \pm 0,297$). Antibiyotik grupları arasında bazal kreatinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,001$). Başlangıçta nefrotoksik ilaç kullanımını yönünden antibiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,28$). Ek nefrotoksik ilaç kullanımı, eş zamanlı meropenem ve vankomisin alan grupta en yüksek iken (%58), eş zamanlı piptaz ve vankomisin alanlarda en azdı (%23,8). Antibiyotik tedavisi sırasında ek nefrotoksik ilaç kullanımı açısından antibiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Tablo 4.5. Antibiyotik gruplarının bazal kreatinin ortalamaları, başlangıçta nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sırasında ek nefrotoksik ilaç kullanımlarına göre karşılaştırılması

	Piptaz (n=200)	Vankomisin (n=70)	Piptaz+Van (n=63)	Mero+Van (n=69)	P Değeri
Bazal kreatinin*	0,845 ± 0,355	0,683 ± 0,244	0,720 ± 0,289	0,671 ± 0,297	<0,001
Başta nefrotoksik ilaç kullanımı	127 (%63,5)	44 (%62,9)	32 (%52,8)	45 (%65,2)	0,28
Ek nefrotoksik ilaç kullanımı	98 (%49)	26 (%37,1)	15 (%23,8)	40 (%58)	<0,001

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

ABH gelişen hastaların yatmakta oldukları servislere göre dağılımı Tablo 4.6’da gösterilmiştir. ABH gelişen 76 hastanın 40’ı (%52,6) dahili servislerde yatmakta iken, 36’sı (%47,4) cerrahi servislerde takip edilmişti ($p = 0,83$).

Tablo 4.6. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların yattıkları servislerin karşılaştırılması

Yattığı Servis	Akut Böbrek Hasarı Gelişen n=76	Akut Böbrek Hasarı Gelişmeyen n=326	P değeri
Dahili	40 (%52,6)	176 (%54)	
Cerrahi	36 (%47,4)	150 (%46)	0,83

Tek başına piptaz alan 200 hastanın 32'sinde (%16) ABH gelişti (Tablo 4.7). Tek başına vankomisin alan 70 hastanın 11'inde (%15,7) ABH geliştiği görüldü. ABH piptaz artı vankomisin tedavisini alan hasta grubunda en yüksek oranda idi. Eş zamanlı piptaz ve vankomisin alan 63 hastanın 26 'sında (%41,3) ABH gelişti. ABH, meropenem artı vankomisin kombinasyonunu alan hastalarda en düşük oranda izlenmiş olup, 69 tane hastanın 7'sinde ABH gelişti (%10,1).

Tablo 4.7. Antibiyotik gruplarına göre ABH varlığının karşılaştırılması

Akut Böbrek Hasarı	PipTaz (n=200)	Vankomisin (n=70)	PipTaz+Van (n=63)	Mero+Van (n=69)	P değeri
Gelişen	32 (%16)	11 (%15,7)	26 (%41,3)	7 (%10,1)	
Gelişmeyen	168 (%84)	59 (%84,3)	37(%58,7)	62 (%89,9)	<0,001

Antibiyotik grupları arasında ABH'nın ortalama gelişme süreleri Tablo 4.8' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Dört antibiyotik grubunda da bu süre benzerdir.

Tablo 4.8. Antibiyotik gruplarına göre ABH'nın ortalama gelişme süreleri

	PipTaz (n=32)	Vankomisin (n=11)	PipTaz+Van (n=26)	Mero+Van (n=7)	P Değeri
ABH gelişme süresi (gün)	3,3 ± 1,7	3,2 ± 1,5	3,1 ± 0,9	3 ± 1,4	0,673

Antibiyotik grupları arasında ABH gelişenlerin AKIN evrelerine göre dağılımı Tablo 4.9'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Dört grupta da AKIN evre 1 en yüksek orandadır. Tek başına piptaz alan ve ABH gelişen hastalarda bu oran en yüksek (%81,6) iken, eş zamanlı piptaz ve vankomisin alan ve ABH gelişen hasta grubunda bu oran en düşük (%57,7) olarak bulundu. AKIN evre 3, sadece piptaz artı vankomisin ile meropenem artı vankomisin tedavilerini alan gruplarda gelişti. AKIN evrelerine göre antibiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0,21$).

Tablo 4.9. ABH gelişenlerin AKI evrelerine göre dağılımlarının karşılaştırılması

	PipTaz (n=32)	Vankomisin (n=11)	PipTaz+Van (n=26)	Mero+Van (n=7)	P Değeri
AKIN Evre					
1	26 (%81,2)	8 (%72,7)	15 (%57,7)	5 (%71,4)	
2	6 (%18,8)	3 (%27,3)	7 (%26,9)	1 (%14,3)	
3	-	-	4 (%15,4)	1 (%14,3)	0,21

ABH gelişen hastaların hastaneden taburculukları sırasındaki durumları Tablo 4.10' da gösterilmiştir. Dört grupta da hastaların çoğunda ABH sonrası böbrek fonksiyonlarında düzelme meydana gelirken, tek başına piptaz grubunda ABH gelişen hastaların %25'inde hastaneden taburculukları sırasında böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk devam etmekteydi. Bu oran, vankomisin grubunda ABH gelişenlerde %9,1 piptaz artı vankomisin kombinasyon grubundaki ABH gelişmiş olanlarda %11,5, meropenem artı vankomisin kombinasyon grubundaki ABH gelişenlerde %28,6'ydı. Hiçbir antibiyotik grubunda ABH sonrası renal replasman ihtiyacı olmadı.

Tablo 4.10. Antibiyotik gruplarına göre ABH'nın akıbeti

Böbrek hasarı akıbeti	Piptaz (n=32)	Vankomisin (n=11)	Piptaz+Van (n=26)	Mero+Van (n=7)	P Değeri
Düzelme	24 (%75)	10 (%90,9)	23 (%88,5)	5 (%71,4)	
Hasarın devamlılığı	8 (%25)	1 (%9,1)	3 (%11,5)	2 (%28,6)	
Renal replasman ihtiyacı	-	-	-	-	0,41

Tek değişkenli analizlerle belirlenen olası faktörler kullanılarak, ABH gelişme riskini öngörmedeki bağımsız prediktörlerin lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 4.11' de verilmiştir. Piptaz artı vankomisin kombinasyonu, tek başına piptaz kullanımına göre ABH riskini 4.8 kat artırmaktadır ($p<0,001$). Başlangıçta nefrotoksik ilaç kullanımı ise ABH gelişme riskini 2 kat artırmaktadır ($p=0,01$).

Tablo 4.11. ABH risk değerlendirmesinin çok değişkenli analizi

	P değeri	OR*	%95 Güven Aralığı	
Piptaz(referans)	<0,001			
Vankomisin	0,67	1,183	0,546	2,563
Piptaz+Vankomisin	<0,001	4,881	2,474	9,632
Meropenem+Vankomisin	0,54	0,758	0,308	1,864
Başlangıçta nefrotoksik ilaç kullanımı	0,01	2,056	1,148	3,684

*OR: Odds Ratio

5. TARTIŞMA

Hastanede gelişen dirençli polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde, *P. aeruginosa* dahil geniş gram-negatif ve anaerobik etkinliği bulunan piptazın, enterokokları da içine alan gram-pozitif spektrumuna sahip vankomisin ile kombinasyonu etkin bir tedavi şeması oluşturmaktadır. Hastanemizde bu kombinasyon giderek artan oranlarda uygulanmaktadır. Son çalışmalara göre piptazın renal fonksiyonları olumsuz etkilediği göz önüne alındığında bu kombinasyonun ABH gelişme riskini artırabileceği düşünülmektedir. Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada piptaz ve vankomisin monoterapileri, piptaz artı vankomisin kombinasyonu ile ayrıca, benzer geniş spektrumlu ve sık kullandığımız, renal istenmeyen etkiler yönünden güvenli bir başka beta-laktam antibiyotik olan meropenemin vankomisin ile kombinasyonu ABH gelişimi yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda 4 antibiyotik grubunda ABH en yüksek oranda piptaz artı vankomisin grubunda (%41,3) gözlenirken, en düşük oranda meropenem artı vankomisin grubunda (%10,1) gelişmiştir. Piptaz artı vankomisin kombinasyonu, tek başına piptaz kullanımına göre ABH riskini 4.8 kat, başlangıçta nefrotoksik ilaç kullanımı ise 2 kat arttırmıştır.

Vankomisin birçok gram-pozitif bakteriyel, özellikle de MRSA enfeksiyonlarında, ve hastane ilişkili enfeksiyonlarda standart tedavinin bir parçasıdır (87). Son yıllarda, toplum ve hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının prevalansında artma ve *S. pneumoniae*'da görülen penisilin direnci sonucunda vankomisin kullanımında dramatik bir artış olmuştur (88). Pakyz ve arkadaşları, 2002 ve 2006 yılları arasında 22 üniversite hastanesinde, yatarak tedavi gören erişkin hastalarda kullanılmış olan antibiyotikleri incelemiş ve vankomisinin en sık kullanılan antibiyotik olduğunu, ayrıca 5 yıllık izlem boyunca kullanım sıklığında %43'lük bir artma meydana geldiğini gözlemlemiştir (89).

Vankomisine bağlı nefrotoksisitenin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Vankomisin, glomerüler filtrasyon ve aktif tübül sekresyon yoluyla böbreklerden atılır (90). Gupta ve arkadaşları, vankomisine bağlı nefrotoksisite gelişimine, vankomisinin tübüllerde birikimine bağlı renal tübül nekrozun, kompleman ilişkili inflamasyonun ve oksidatif stresin neden olabileceğini öne sürmüştür (90). İlk elde edildiğinde içinde fazla miktarda yabancı madde bulunmasından dolayı vankomisinin nefrotoksik etkisi fazla iken, son yıllarda geliştirilen preparatların büyük ölçüde saflaştırılmasıyla nefrotoksisite riski giderek azalmıştır (91).

Vankomisin ilişkili ABH insidansı ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada, vankomisin antibiyoterapisini almış 66 kişinin 11'inde (%17) nefrotoksisite geliştiği görülmüştür (92). Lodise ve arkadaşları, vankomisin tedavisi alan 166 hastanın 21'inde (%12,7) ABH tespit etmişlerdir (93). Benzer şekilde, bir başka çalışmada vankomisin kullanan 270 kişinin 34'ünde (%12,6) nefrotoksik yan etki gözlenmiştir (94). Vankomisin ilişkili nefrotoksisite gelişiminin değerlendirildiği bir meta-analizde vankomisine bağlı ABH insidansının %1 ile %42,6 arasında değiştiği tespit edilmiştir (95). Bizim çalışmamızda vankomisin alan hastaların %15,7'sinde ABH gelişmiştir. Bu oran literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Özellikle gram-negatif bakterilerde direnç artışı, piptaz kullanımının da yaygınlaşmasına neden olmuştur. Pakyz ve arkadaşları, 5 yıllık izlem boyunca piptaz kullanımında %84'lük bir artış olduğunu belirlemiştir (89). Piptazın renal fonksiyonlarla ilişkisi kritik hasta grubunda dikkati çekmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, 1200 hastayı kapsayan randomize bir çalışmada, piptaz kullanımının böbrek fonksiyonlarındaki iyileşmeyi geciktirdiği gözlenmiştir (96). Bu etki, diğer beta-laktam antibiyotiklerde tespit edilmemiştir. Hellwig ve arkadaşları, Sanford USD Medical Center' da yatan ve piptaz alan hastaların %11,1'inde (97), Grace ve arkadaşları Aralık 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında Fountain Valley Regional Hospital' da yatan hastaların retrospektif incelemesinde piptaz alan 52 hastanın 6'sında (%11,5) ABH geliştiğini bildirmişlerdir (98). Bizim hasta grubumuzda piptaz tedavisi uygulanan 200 hastanın 32'sinde (%16) ABH gelişmiştir. Bütün bu bulgular, bir beta-laktam antibiyotik olmasına karşın, piptazın renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Min ve arkadaşları, cerrahi yoğun bakım ünitesinde piptaz ve vankomisin kullanımları sonucunda gelişen ABH varlığını araştırmışlardır. Çalışmamızdan farklı olarak serum kreatinin düzeyinde 0,5 mg/dL ya da bazal değerine göre %50 oranında artış ABH olarak değerlendirilmiştir. ABH, piptaz artı vankomisin kombinasyonu alan hastalarda, tek başına vankomisin kullanılanlara göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla %49,3 ve %8,9 p=0.02) (99). Renal fonksiyonları etkileyebilecek çok sayıda faktör bulunması nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaları çalışma dışında tutmamıza karşın, vankomisin kullanımına bağlı ABH, çalışmamızda daha yüksek oranda bulunmuştur (%8,9 ve %15,7). Buna karşılık, eş zamanlı piptaz ve vankomisin alanlarda ABH çalışmamızda daha azdır (%41,3 ve %49,3). Bu farklılıklar antibiyotik grupları arasındaki ek nefrotoksik ajan kullanımına bağlı gerçekleşmiş olabilir.

Benzer şekilde, bir başka çalışmada, piptaz ve vankomisin tek başına ve kombine kullanımları sonucunda gelişen ABH karşılaştırılmış ve kombine tedavi alan hastalarda ABH gelişim riskinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir (97). Yapılan bu çalışmada tek başına vankomisin kullanılan grupta %4,9 oranında ABH gelişirken, piptaz ve vankomisin eş zamanlı kullanılmış olan grupta %18,6 oranında ABH geliştiği görülmüştür ($p<0,001$).

Burgess ve arkadaşları, tek merkezli, retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, vankomisin antibiyoterapisi ile birlikte eş zamanlı piptaz tedavisini alan ve almayan hasta grupları arasında, vankomisin ilişkili ABH insidanslarını karşılaştırmışlardır (100). İç hastalıkları servisinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan, bazal kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL altında olan 191 hastanın dahil edildiği çalışmada 99 hasta tek başına vankomisin, 92 hasta piptaz artı vankomisin almıştır. ABH, vankomisin alan grupta %8,08, kombinasyon grubunda %16,3 oranında gözlemlenmiştir ($p=0,04$). Burgess'in çalışmasında her iki tedavi kolunda da vankomisin vadi düzeyleri benzer (monoterapide $16,5 \pm 8,2$ mcg/mL, kombinasyonda $17,6 \pm 8,4$ mcg/mL) bulunmuştur. Çalışmamızın retrospektif özelliği dolayısıyla vankomisin vadi düzeyleri her hastada bakılmamış olduğundan vankomisin vadi düzeyleri değerlendirilememiştir.

Gomes ve arkadaşlarının, piptaz ve vankomisin eş zamanlı kullanımı ile sefepim ve vankomisin eş zamanlı kullanımı sırasında ABH gelişimini karşılaştırdığı tek merkezli, retrospektif çalışmasında, piptaz ile vankomisin kombine edildiği grupta ABH %34,8, sefepim artı vankomisin kombinasyonunda %12,5 oranında gelişmiştir ($p<0,001$) (101). ABH tanımı için, çalışmamıza benzer şekilde *AKIN* kriterleri kullanılmıştır. Piptaz artı vankomisin grubunda bizim hasta popülasyonunda ABH oranımız (%41,3) Gomes'in çalışmasından daha yüksektir. Buna karşın, kombinasyonda piptaz yerine meropenem (çalışmamızda %10,1) ya da başka bir beta-laktam antibiyotik sefepim (Gomes'in çalışmasında %12,5) tercih edildiğinde benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Gomes'in çalışmasında piptaz artı vankomisin kombinasyon grubunda ABH gelişme süresi ortalama $4,97 \pm 3,1$ gün iken, çalışmamızda bu süre yaklaşık 2 gün daha kısadır (ortalama $3,1 \pm 0,9$ gün). Gomes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada piptaz ve vankomisin kombine kullanımına bağlı ABH gelişenlerin %59'unda taburculuğu sırasında da hasarın devam etmekte olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise bu grupta böbrek hasarı gelişenlerin %88,5'inde taburculuğu sırasında böbrek fonksiyonları normale dönmüştür. Aradaki bu fark, her iki hastane arasında hospitalizasyon endikasyonu farklılığına veya başka faktörlere bağlı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastane ilişkili enfeksiyonların, toplum kaynaklı olanların aksine daha dirençli mikroorganizmalarca gelişmesi, hastalığın şiddetini, enfeksiyona bağlı komplikasyon gelişme riskini artırmakta ve hastalığın tedavisinde geniş kapsamlı antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Hastane kaynaklı enfeksiyonların seyrinde ABH, hastalığın komplikasyonu olarak ya da kullanılan antibiyotiklerin nefrotoksik etkileri sonucunda sık gelişebilmektedir.

Bu çalışmada elde edilen verilere göre, piptaz ve vankomisin antibiyotiklerinin eş zamanlı kullanımı ABH gelişme riskinde ciddi bir artışa yol açmaktadır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlara bağlı gelişen ABH sonucunda hastaların yatış sürelerinin uzadığı, mortalite ve morbiditeleri arttığı göz önüne alındığında ampirik olarak yaygın kullanılan piptaz ve vankomisin kombinasyonunun güvenliği gözden geçirilmelidir. Bu kombinasyonun kullanılacağı hastalarda, mutlak endikasyon konulmalı, tedavinin süresi sınırlanmalı ve hastalar ABH gelişimi bakımından yakın takip edilmelidir.

Tüm bunlarla beraber, piptaz ve vankomisin kombinasyonunun nefrotoksik etkisi, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların da dahil edildiği, daha büyük örneklem gruplarında yapılacak prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. MR, Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute Kidney Injury In: Brenner BM (Ed). Brenner and Rector's The Kidney Elsevier 2007:943-76.
2. Hou SH,, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med 1983;74:243-8
3. Nash K, HAfeez A, House. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J kidney Dis 2002; 39:930-6.
4. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. J Clin Invest 2004;114:5-14
5. Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. Curr Opin Crit Care 2006; 12:561-6
6. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, et al. Community-acquired acute renal failure. Am J Kidney Dis 1991; 17: 191-198.
7. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. Curr Opin Crit Care 2005; 11: 533-536.
8. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16:3365-70.
9. Choudhury D, Ahmed Z; Drug induced nephrotoxicity Med Clin North, Am 81:705 (1997)
10. Horan T.C, Gaynes R.P. Surveillance of nosocomial infections. In: Hospital epidemiology and infection control 3rd ed., Mayhall C.G (ed).Philadelphia Lippincott. Williams and Wilkins,2004: 1659-1702
11. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals. Public Health Rep. 2007;122 (2) :160-166.

12. Robert AW. Controlling Antimicrobial resistance in hospitals infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(2): 188-192.
13. Drusano GL, Schimpff SC, Hewitt WL. The acylampicillins: mezlocillin, piperacillin, and azlocillin. *Rev Infect Dis* 1984; 6:13- 32.
14. Fuchs PC, Barry AL. In vitro activity of piperacillin-tazobactam: a review. *Complications in Surgery* 1993; 12(suppl A):22-7.
15. Vestweber K-H, Grundel E. Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in intra-abdominal infections. *Eur J Surg* 1994; 160(suppl1573):57-60.
16. Sorgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (suppl A) :39-60.
17. Kuye O, Teal J, DeVries VG, Morrow CA, Tally FP. Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl A): 113- 24.
18. Leblebicioglu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003;293-311
19. Mandell GL, Bennett JE, Mandell RD. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, Volume 1, USA, 2005;417-423,
20. Murray PR, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover BC. Manual of Clinical Microbiology 8th Edition Volume I, USA, 1053-1054, 2003.
21. Dangerfield H, Hewitt C. "Clinical use of vancomycin." *Antimicrobial agents Annual:* 428-438, 1960
22. Rybak MJ, Lomaestro BM. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists." *Clin Infect Dis* 49(3): 325-327, 2009

23. Chow AW, Azar RM. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 1994;20(Suppl. 4):S23–9.
24. Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:138–41
25. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007;29:1107–15.
26. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:679–87.
27. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1330–6.
28. Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24(suppl A):1 -7.
29. Sanders CC, Sanders WE Jr, Thomson KS, Iaconis JP. Meropenem: activity against resistant gram-negative bacteria and interactions with β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24(suppl A):187.
30. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C. In vitro studies of meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(suppl A):9-29.
31. Sanders CC, Thomson KS, Sanders WE Jr. Other β -lactam antibiotics. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:182-8.
32. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1437-40.

33. Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Oqvist B, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1532-7.
34. Norrby SR, Newell PA, Faulkner FL, Lesky W. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(suppl A):207
35. Gerald MC, Massey J, Spadro J. Comparative convulsant activity of various penicillins after intracerebral injection in mice. *J Pharm Pharmacol* 1973;25:104-8.
36. Calandra GB, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988; 84:911-8.
37. Kellum JA, Levin N, Bauman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-14
38. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review. RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Critical Care* 2009; 13:211
39. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Group. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute dialysis quality initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
40. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R73
41. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network Acute Kidney Injury Network.: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31

42. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, França C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008; 12(4): R110
43. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial transplant* 2008; 23:1569-74.
44. Hou SH, Bushinsky DA, Cohen, JJ, Harrington, J. Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am. J. Med.* (1983); 74:243–248
45. Ali, T et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18:1292–1298.
46. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993; 306:481–483
47. Kohli, H. S. *et al.* Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.*2000;15:212–217
48. Dasta, JF, Kane-Gill SL, Durtsch AJ, Pathak, DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23:1970–1974.
49. Chertow GM *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16:3365–3370.
50. Lamiere N, Biesen WV, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-30.
51. Singri N, Ahja SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003; 289:747-51.
52. Conger JD, Falk SA. Abnormal vasoreactivity of isolated arterioles from rats with ischemic acute renal (ARF). *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993;**4**:733A.

53. Mason J, Torhorst J, Welsch J. Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int.* 1984. 26:283-293.
54. Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of acute renal failure. *J. Nephrol.* 1999;12(Suppl. 2):S142-S151.
55. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J. Acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1996.;334:1448-1460.
56. Safirstein R, DiMari J, Megyesi J, Price P. Mechanisms of renal repair and survival following acute injury. *Semin. Nephrol.* 1998;18:519-522.
57. Valtin H: Renal hemodynamics and oxygen consumption, in *Renal Function Mechanisms Preserving Fluid and Solute Balance in Health* (2nd ed), edited by Valtin H, Boston, Little, Brown & Co., 1983, pp 101–118
58. Gill N, Nally Jr JV, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005; 128:2847-63.
59. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann. Intern. Med.* 2002. 137:744-752.
60. Kleinknecht D: Pathogenesis of acute reversible intrinsic renal failure (acute tubular necrosis) in *Acute Renal Failure*, edited by Chapman A, Clinics in Critical Care Medicine, New York, Churchill Livingstone, 1980, pp 1–13
61. Solez K: Pathogenesis of acute renal failure. *Int Rev Exp Pathol* 24:278–333, 1983
62. Martinez-Maldonado M, Kumjian DA. Acute renal failure due to urinary tract obstruction. *Med Clin North Am* 1990;74:919-32
63. Agrawal M, Swartz R. Acute renal failure *Am Fam Physician* 2000;61:2077-88

64. Jafferson JA, Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Floege J, Jonhson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*.. St. Louis, Missouri, USA. Elsevier 2010: 797-813
65. Singri N, Ahja SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003; 289:747-51.
66. Yang L, Bonventre JV. Diagnosis and clinical evaluation of acute kidney injury. In: Floege J, Jonhson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*.. St. Louis, Missouri, USA. Elsevier 2010:821-9
67. Chew SL, Lins RL, Daelemans R, De Broe ME: Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8:101–107
68. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, et al. Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. *Kidney Int* 1972; 1: 190–196.
69. English WP, Williams MD. Should aminoglycoside antibiotics be abandoned? *Am J Surg* 2000; 180: 512–515; discussion 515–516.
70. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18: 289–308
71. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 332–336
72. Anderson RJ: Prevention and management of acute renal failure. *Hospital Practice* 1993;61–75
73. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, et al. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76: 1089–1097

74. Liano F, Gallego A, Pascual J, Garcia-Martin F, Teruel JI, Marcen R, Orofino L, Orte L, Rivera M, Gallego N, Quereda C, Ortuno J: Prognosis of acute tubular necrosis: An extended prospectively contrasted study. *Nephron* 1993;63: 21–31
75. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: Beginning and Ending Supportive Therapy For The Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813-8
76. Mathews A, Bailie GR: Acute renal failure and hyperkalemia associated with triamterene and indomethacin. *Vet Hum Toxicol* 1986;28:224 –225
77. Connor A. Novel therapeutic agents and strategies for the management of chronic kidney disease mineral and bone disorder. *Postgrad Med J.* 2009;85:274-279.
78. Randall RE Jr, Cohen MD, Spray CC, Rossmeisl EC. Hypermagnesemia in renal failure. Etiology and toxic manifestations. *Ann Intern Med* 1964;61:73–88
79. Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R, et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 999–1008
80. Powell-Tuck J. Nutritional interventions in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 16–24.
81. Fiaccadori E, Cremaschi E. Nutritional assessment and support in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 474–480.
82. Tattersall JE, Pedrini L, Martin-Malo AM. When to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 10:10
83. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001;358:1046-1050.
84. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:2051-8.

85. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units – causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective , multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24:192-8.
86. Iano F, Pascual J, Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996 50:811–818.
87. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1243.
88. Levine D. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 2006;42:S5–12.
89. Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, Polk RE. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med* 2008;168:2254–60.
90. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med* 2011;69:379–83.
91. Moellering RC. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl. 1):s3–4.
92. Downs NJ, Neihart RE, Dolezal JM, Hodges GR. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch Int Med* 1989;8:1777–81.
93. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentrationtime profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;4:507–14.
94. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran’s population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother* 2012;11:1477–83.

95. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin- associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2010;2:182. e1–7.
96. Jensen J-US, Hein L, Lundgren B, et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open* 2012;2:1–8.
97. Hellwig T, Hammerquist R, Loecker B, Shields J. Retrospective evaluation of the incidence of vancomycin and/or piperacillin- tazobactam induced acute renal failure [abstract 301].*Crit Care Med* 2011;12:79.
98. Grace Lee, et al. Incidence of Acute Kidney Injury in patients receiving Vancomycin and/or Piperacillin/Tazobactam (abstract 309). Western States Conference 2013
99. Min E, Box K, Lane J, et al. Acute Kidney Injury in Patients Recieving Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam (Abstract). *Crit Care Med* 2011;12:200.
100. Burgess L, Drew R. Incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillintazobactam [abstract 123E]. In: Abstracts of the 44th Southeastern Residency Conference. Athens, GA: Southeastern Residency Conference, 2013.
101. Gomes DM, Smotherman C, Birch A, Dupree L. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy*. 2014 Jul;34(7):662-9



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

Sayı : 16969557 - 637

06 Haziran 2014

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 04.06.2014 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2014/09
Proje No : GO 14/331 (Değerlendirme Tarihi 04.06.2014)
Karar No : GO 14/331 - 32

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Ömrüm UZUN'un sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr.Cafer BALCI'nın tezi olan GO 14/331 kayıt numaralı ve "*Piperasilin-Tazobaktam ve Vankomisin Antibiyoterapilerinin Birlikte Kullanımının Nefrotoksik Etkisinin İncelenmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | | |
|---|--|--|--|
| 1.Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) | |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | | GÖREVLİ | |
| 3. Prof. Dr. M. Yılmaz Sara (Üye) | | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) | |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | | 11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) | |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye) | | 12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) | |
| GÖREVLİ | | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) | |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | | 14. Prof. Dr Leyla Dinç (Üye) | |
| 7. Prof. Dr. Songül Vairoğlu (Üye) | | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) | |
| GÖREVLİ | | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) | |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | | | |