

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.75047

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):111-113

Geri Dönüşümlü Kolistin Nefrotoksitesisi: Olgu Sunumu

Reversible Nephrotoxicity of Colistin: A Case Report

© Güle Çınar, © İrem Akdemir Kalkan, © Kemal Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Hem toplum kökenli hem de hastane kökenli gram negatif bakteri enfeksiyonları ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Ancak yeni geliştirilen antibiyotikler pek olmadığı için toksik yan etkileri bulunan eski antibiyotikler tekrar kullanılmak durumundadır. Bunlardan bir tanesi de hem nefrotoksik hem nörotoksik yan etkisi bulunan kolistindir. Özellikle nefrotoksosite yan etkisi nedeniyle kolistin kullanımında ciddi sıkıntılar yaşanabilmektedir. Bu makalede, kolistin kullanımı sonrasında geri dönüşümlü nefrotoksosite gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolistin, Nefrotoksosite, Geri Dönüşümlü

Abstract

Both nosocomial and community acquired gram-negative bacterial infections cause serious morbidity and mortality. However, old antibiotics, which have toxic side effects, should be re-used because of the lack of newly developed antibiotics. One of these is colistin which has both nephrotoxic and neurotoxic side effects. Especially due to nephrotoxicity side effect, serious problems can be experienced in the use of colistin. In this article, a case of reversible nephrotoxicity after colistin usage is presented.

Key Words: Colistin, Nephrotoxicity, Reversible

Giriş

Hem toplum kökenli hem de hastane kökenli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Bu etkenlerle yaşanan en büyük sıkıntıların başında, çoklu antibiyotik direnci nedeniyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bunun sonucunda da morbidite ve mortalitenin artması gelmektedir (1). Yeni geliştirilen antibiyotiklerin az olması nedeniyle eski antibiyotiklerin kullanımı tekrar gündeme gelmiştir. Bu antibiyotiklerden bir tanesi de kolistindir. Polimiksin grubunda yer alan kolistin, gram negatif bakterilerin sitoplazmik membranlarının yapısını bozarak etki gösterir. Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kalkmış olan kolistin çoklu ilaca dirençli etkenlerin artması hatta karbapenamaz salgılayan kökenlerin saptanması ile birlikte nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerine rağmen tekrar kullanılmaya başlanmıştır (2). Dirençli bakterilerin tedavisinde kolistin içeren antibiyotik

kombinasyonları güçlü seçenekler olsa da, mevcut yan etkileri nedeniyle kolistinin kullanımındaki zorluklar devam etmektedir. Bu makalede, sırtındaki abseden alınan örnekte çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae* üremesi olması nedeniyle kolistin kullanımı sonrasında geri dönüşümlü nefrotoksosite gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Diabetes mellitus dışında ek hastalığı olmayan 62 yaşında erkek hasta sırtındaki ağrılı lezyon nedeniyle plastik cerrahi polikliniğine başvurmuş, burada yapılan tetkiklerinde sırtında 3x5 cm boyutunda kas planları arasında derin yerleşimli apsesi olduğu saptanmış. Hastaya oral amoksisilin klavulonik asit 3x1000 mg tablet ve siprofloksasin 2x500 mg tablet tedavileri başlanmıştır. Apseden alınan örnekten çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae* üremesi olması üzerine hasta enfeksiyon

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güle Çınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +905065937851 E-posta: gbinjune@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7635-8848

Geliş Tarihi/Received: 03.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



hastalıklarına konsülte edilmiş. *Klebsiella pneumoniae*'nin antibiyotik duyarlılığına bakıldığında sadece kolistin ve tigesikline duyarlı bir suş olduğu görüldü ve hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Hastaya 1x300 mg yükleme, 2x150 mg idame dozundan kolistin, 1x100 mg yükleme, 2x50 mg idame dozundan da tigesiklin başlandı. Tedavinin 7. gününden itibaren hastanın böbrek fonksiyon testleri bozulmaya başladı. Ancak halen yara yerinden akıntısı olan hastanın kolistin tedavisi kesilemedi. Tedavinin 12. gününde hasta diyalize alınmaya başlandı. Yapılan görüntülemelerinde abse bulgusu olmasa da hastanın pürülan geleni devam ediyordu. Tedavinin 20. gününden itibaren hastanın akıntısı azalmaya başladı ve tedavinin 32. gününde akıntı tamamen kesildi. Hastanın akut faz reaktanları normale döndü ve antibiyotik tedavisi 35 güne tamamlanarak kesildi. Bu arada hasta haftada 3 gün olmak üzere rutin diyaliz programına alınmıştı. Hasta polikliniğe kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Toplamda 3 ay rutin diyaliz programına devam eden hastanın kolistin tedavisi kesildikten 25 gün sonra böbrek fonksiyon testleri düzelmeye başladı. Tedavi kesiminden yaklaşık 2 ay sonra hasta diyaliz programından çıkarıldı. Takibinde böbrek fonksiyon testlerinin normale döndüğü görüldü.

Tartışma

Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlar çoklu antibiyotik direnci nedeniyle ciddi bir sağlık sorunudur. Son yıllarda özellikle karbapenem dirençli olan suşlarla oluşan enfeksiyonlar artmakta ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Yeni antibiyotik seçeneklerinin kısıtlı olması yan etkileri ya da uygulama zorlukları nedeniyle kullanımları zor olan bazı antibiyotiklerin yeniden kullanımını gündeme getirmiştir (3). Karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonlarında nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerine rağmen kolistin kullanımı özellikle ön plana çıkmaktadır (4). Kolistinin bu yan etkilerinin ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Kolistin böbrekten atılırken tübüler reab-sorpsiyona uğrar, bu sırada gerçekleşen konsantrasyon artışının nefrotoksiteden sorumlu olduğu belirtilmektedir (5). Hasar, en sık proksimal tübül epitelinde gelişmektedir ve glomerüller sağlam olarak kalır. Kolistin proksimal tübül hücreleri tarafından alındıktan sonra hücre içinde yoğunlaşır. Buna bağlı olarak sitoplazmik membranın geçirgenliği artar ve tübül içindeki anyonlar, katyonlar ve su aşırı miktarda proksimal tübül hücresinin içine girer. Sonuç olarak da hücreler şişerek lizise uğrar (6). Toksik etkinin daha çok doza ve antibiyotik kullanım süresine bağlı olduğu da belirtilmektedir (7). Nefrotoksiste gelişimini önlemek için renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ise 2,5-5 mg/kg/gün dozundan 2-3'e bölünerek intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Diyalize girmeyen tüm hastalarda da glomerüler filtrasyon hızından

bağımsız olarak 5 mg/kg dozundan en fazla 300 mg olacak şekilde yükleme dozu önerilmektedir (8). Bizim hastamızda da 300 mg yükleme dozu verilmiş, ardından 2x150 mg idame dozundan intravenöz infüzyon yapılmıştır. Tedavinin 7. gününde ise böbrek fonksiyon değerleri bozulmaya başlamıştır. 2012 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Temocin F. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çeşitli nedenlerle kolistin tedavisi verilen 129 hastanın %48,1'inde nefrotoksiste geliştiği, nefrotoksitenin ise ilk bir haftada veya 1500 mg toplam doza ulaşıldığında ortaya çıktığı belirlenmiş, 65 yaş üstü hastalarda ise bu riskin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. (9) Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada kolistin tedavisi alan 133 hastanın %28,6'sında nefrotoksiste geliştiği ve bunun tedavinin ilk beş gününde ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Sonuç

Nefrotoksiste gelişmesi için risk faktörleri incelendiğinde ise ileri yaş, diyabet hastalığı olması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı ve tedavi öncesinde serum kreatinin düzeyi öne çıkan risk faktörleri olarak belirlenmiştir (10). Bizim hastamızda risk faktörü olarak ileri yaş ve diyabet hastalığı varlığı göze çarpmaktadır. Yapılan çalışmalarda ayrıca kolistin monoterapisi ve kombine tedavisi nefrotoksiste gelişmesi açısından değerlendirilmiş, nefrotoksitenin monoterapi alan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$) (11). Ancak literatürde kolistin nefrotoksitesinin ne kadarının geri dönüşümlü olduğuna dair pek veriye rastlanmamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria guide research, discovery and development of new antibiotics. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.2016.
2. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, et al. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:18-29.
3. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:785-796.

4. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1771-1777.
5. Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives. *Curr Opin Microbiol*. 2010;13:574-581.
6. Mendes CA, Burdman EA. [Polymyxins - review with emphasis on nephrotoxicity]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2009;55:752-759.
7. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10:R27.
8. Mert A. Kolistin toksisitesi, *ANKEM Derg*. 2012; 26(Ek 2):22-26.
9. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, et al. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68:318-320.
10. Köksal İ, Kaya S, Gençaliolu E, Yılmaz G. İntravenöz kolistin kullanımıyla ilişkili olarak gelişen nefrotoksosite, 6.Tepecik Enfeksiyon Günleri, Poster no.17, Muğla (2015).
11. Wang J, Niu H, Wang R, et al. Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Nov 14. pii: S0924-8579:30312-1.