



İki Ucu Keskin Bıçak: Kolistin Yüksek Doz C Vitamini ile Nefrotoksisite Önlenebilir mi?

Double-edged Knife: Can Colistin Nephrotoxicity be Prevented with High Doses of Vitamin C?

Hüseyin Aytaç ERDEM¹ (iD), Çiğdem YILDIRIM¹ (iD), Pervin KORKMAZ EKREN² (iD), Deniz AKYOL¹ (iD), Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹ (iD), Mehmet Sezai TAŞBAKAN² (iD), Hüsnü PULLUKÇU¹ (iD), Feza BACAĞOĞLU² (iD)

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Erdem HA, Yıldırım Ç, Korkmaz Ekren P, Akyol D, Işıkgöz Taşbakan M, Taşbakan MS ve ark. İki ucu keskin bıçak: kolistin yüksek doz C vitamini ile nefrotoksisite önlenebilir mi? FLORA 2021;26(2):303-10.

ÖZ

Giriş: Bu çalışmada sistemik kolistin sodyum tedavisi alan hastalarda akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi için risk faktörlerinin ve askorbik asidin nefrotoksisite gelişimi üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Hastanemizde 2014-2019 yılları arasında yatarak sistemik kolistin sodyum tedavisi alan ve tedavi başlangıcında böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, sistemik kolistin endikasyonları, ek antibiyotikler ve nefrotoksik ilaçlar, vazopressör gerekliliği, günlük kreatinin değerleri, akut böbrek hasarı gelişimi, askorbik asit tedavisi alıp almadığı kaydedilmiştir. Akut böbrek hasarı Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 rehberine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 66 hastadan sistemik kolistin ile birlikte günde üç gram askorbik asit alan 33 hasta ile sadece sistemik kolistin tedavisi alan 33 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Askorbik asit alan grupta olguların 12'sinde (%36.4) akut böbrek hasarı gelişirken, almayanların 15'inde (%45.5) gelişmiştir ($p=0.617$). Askorbik asit alan hastalarda akut böbrek hasarı 9.1 ± 5.9 günde gelişirken, almayanlarda 7.1 ± 4.4 günde gelişmiştir ($p=0.314$). Askorbik asit alan hastalarda septik şok gelişme oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%30.3 vs %57.6, $p=0.046$). İleri yaş ($p=0.005$), sepsis varlığı ($p=0.046$) ve kardiyak hastalık varlığı ($p=0.01$) nefrotoksisite gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda askorbik asit kullanımının kolistin ile ilişkili nefrotoksisite gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanamamış olsa da kullanılan grupta ABH'nin daha az görülmesi, ciddi yan etkisi olmaması ve septik şokun önlenmesinde olumlu etkisi açısından yüksek doz C vitamininin seçilmiş hasta gruplarında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yeni araştırmalara gereksinim olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: Kolistin; Askorbik asit; Nefrotoksisite

ABSTRACT

Double-edged Knife: Can Colistin Nephrotoxicity be Prevented with High Doses of Vitamin C?

Hüseyin Aytaç ERDEM¹, Çiğdem YILDIRIM¹, Pervin KORKMAZ EKREN², Deniz AKYOL¹,
Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹, Mehmet Sezai TAŞBAKAN², Hüsnü PULLUKÇU¹, Feza BACAĞOĞLU²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

² Department of Chest Diseases, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

Introduction: In this study, it was aimed to determine the risk factors for developing acute kidney injury (AKI) and effects of ascorbic acid on the development of nephrotoxicity in patients receiving systemic colistin sodium therapy.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed records of cases who were treated with systemic colistin sodium and did not have any known renal disease in our hospital between the years of 2014 and 2019. The demographic characteristics, indications for systemic colistin, other antibiotics applied and nephrotoxic drugs, vasopressor necessity, daily creatinine values, development of acute kidney injury, and ascorbic acid use were evaluated. Acute kidney injury was assessed according to KDIGO 2017.

Results: Sixty-six patients were included in the study. In addition to colistin therapy, 33 cases who received at least three grams of ascorbic acid per day and 33 cases who received only colistin therapy were evaluated retrospectively. Acute kidney injury developed in 12 (36.4%) of those receiving ascorbic acid and 15 (45.5%) in those not receiving ascorbic acid ($p= 0.617$). Acute kidney injury developed in 9.1 ± 5.9 days in ascorbic acid patients and 7.1 ± 4.4 days in non-ascorbic acid patients ($p= 0.314$). The rate of septic shock development was significantly lower in patients receiving ascorbic acid (30.3% vs 57.6%, $p= 0.046$). Advanced age ($p= 0.005$), sepsis ($p= 0.046$), and underlying cardiac disease ($p= 0.01$) were found to be statistically significant in terms of the development of nephrotoxicity.

Conclusion: Although no statistically significant effect of ascorbic acid using on the development of colistin-related nephrotoxicity was determined in our study, we think that high dose vitamin C may be beneficial in selected patient groups in terms of the fact that AKI is seen less in the group using ascorbic acid, does not have serious side effects and has a positive effect on preventing from septic shock. However further research is needed with more patients.

Key Words: Colistin; Ascorbic acid; Nephrotoxicity

GİRİŞ

Alexander Fleming'in 1928 yılında tesadüfen keşfettiği *Penicillium notatum* ile başlayan antibiyotik çağında birçok yeni antibiyotik geliştirilmeye ve o dönemde ölümcül olan çoğu hastalık başarı ile tedavi edilmeye başlanmıştır. Günümüzde "yine-yeni-yeniden" kullandığımız kolistin (polimiksin E), 1940'lı yılların sonlarında *Paenibacillus polymyxa* subsp. *colistinus* adlı bakteriden elde edilen katyonik polipeptid yapıda, beş farklı kimyasal bileşenden (polimiksin A, B, C, D, E) oluşan polimiksin grubu antibiyotiklerin bir üyesidir. Bunlardan sadece polimiksin B ve polimiksin E gerek tarım uygulamaları gerekse lokal tıbbi tedavi olarak on yıllardır dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır^[1,2].

Bununla birlikte polimiksinlerin parenteral kullanımını ciddi nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi

yan etkileri nedeniyle 1980'li yıllarda terk edilmiş, yerine daha az yan etkisi olan yeni grup antibiyotikler tercih edilmeye başlanmıştır. Ancak son yıllarda çok ilaca dirençli ve genişlemiş ilaç direnci olan gram-negatif basillerle oluşan infeksiyonların tedavisinde kolistin tekrar kullanılma girmiştir. Çoğu infeksiyonda kaçınılmaz olarak tedavide yer alması gereken kolistin kullanımını kısıtlayıcı en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir^[3,4].

"İlacı zehirden ayıran dozudur". Toksikoloji biliminin kurucularından kabul edilen ünlü İsviçreli hekim ve kimyager Theophrastus Bombastus von Hohenheim, diğer ismi ile Paracelsus'un henüz 16. yüzyılda dikkat çektiği ilaçların akılcı kullanımı ve yan etki sorunu hala modern tıbbın çözmeye çalıştığı bir konudur^[5]. Kolistin ilişkili nefrotoksisite prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar arasında kullanılan yöntemlere de bağlı olarak farklılıklar olmakla birlikte, nefrotoksisite oranı %0-53.5 ara-

sında değişmektedir^[6]. Özellikle akut böbrek hasarı (ABH) sıklıkla tedavinin 5-7. günlerinde sıklıkla hafif dereceli renal fonksiyon bozukluğu olarak gelişmesine rağmen, nadiren de renal replasman tedavi ihtiyacı ve kalıcı hasar görülebilmektedir^[7]. Kolistin yan etkilerini azaltmak için literatürde uzun süreli infüzyon, N-asetil sistein (NAC) veya yüksek doz askorbik asit kullanımı gibi uygulamalar denenmiş ve bu uygulamaların faydalı olduğu gösterilmiştir^[7-9]. Özellikle askorbik asit kullanımının ciddi bir yan etkisinin olmaması ve sınırlı sayıda da olsa etkinliğini destekleyen yayınlar bulunması nedeniyle kolistine bağlı gelişen nefrotoksitenin önlenmesi amacıyla kullanımı düşünülebilir^[7]. Bu çalışmada kolistin ile eş zamanlı askorbik asit tedavisi alanlar ile sadece kolistin tedavisi alan hastaların nefrotoksitenin gelişimi açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hastanemizde 2014-2019 yılları arasında Göğüs Hastalıkları ve İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniklerinde yatarak sistemik kolistin sodyum tedavisiyle birlikte 3 gram/gün askorbik asit tedavisi alan hastalar ile sadece kolistin sodyum tedavisi alan olguların kayıtları hastane elektronik bilgi sistemi kullanılarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya kolistin tedavisi 5 mg/kg (ideal vücut ağırlığına göre) yükleme dozu ardından; 5 mg/kg (ideal vücut ağırlığına göre)/gün, 2 eşit dozda damar içi yolla uygulanmış olan olgular dahil edilmiştir. Yetmiş iki saatten kısa süre kolistin alan hastalar, ikinci kez kolistin tedavisi alanlar, kolistine başlandıktan sonra 48 saat içinde akut böbrek hasarı gelişenler, renal replasman tedavisi (hemodiyaliz veya periton diyalizi) alan hastalar, renal replasman tedavisi gereksiz kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Takipte akut böbrek hasarı "Kidney Disease Improving Global Outcomes" (KDIGO) rehberine göre belirlenmiştir^[10]. Septik şok tanınması sepsis sağkalım kampanyası 2016 rehberine göre yapılmıştır^[11]. Hastaların demografik bilgileri, kolistin endikasyonları, kullandığı diğer antibiyotikler, inhaler kolistin kullanımı, kontrast madde ve nefrotoksik diğer ilaçların kullanımı, inotrop ya da vazopressör tedavisi, septik şok varlığı, günlük kreatinin değerleri, tedavi sırasında ABH gelişimi,

ABH gelişti ise kaçınıcı günde geliştiği, yan etkileri azaltmak için uygulanan ilaç ve yöntemler hasta gözlem formlarına kaydedilmiştir. Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan (29/05/2020-20-5.IT/51) onay alınmıştır.

Veriler standart olgu rapor formuna kaydedildikten sonra "Data Statistical Package for the Social Sciences software version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)" programı kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistik analiz sırasında Student's t-test, Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanılarak p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastanemiz Göğüs Hastalıkları ve İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniklerinde; 2014-2019 yılları arasında sistemik kolistin tedavisi ile birlikte askorbik asit tedavisi alan 58 hasta olduğu saptanmıştır. Olguların 33'sine 3 gram/gün dozunda askorbik asit verildiği, kalan 25 hastaya farklı dozlarda askorbik asit ve/veya kolistin uygulandığı görülmüş ve bu hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bu dönemde içinde sadece sistemik kolistin uygulanmış 33 hasta çalışmaya dahil edilerek diğer retrospektif kohort grubu oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın, 44'ü erkek ve yaş ortalaması 65.2 ± 19.5 (22-97) idi. Kolistin en çok hastane kaynaklı pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni ve üriner sistem infeksiyonu nedeniyle kullanılmıştır. Olgular askorbik asit kullanım durumuna göre karşılaştırıldığında ek hastalıklardan malignite varlığı dışında gruplar arasında fark yoktur (Tablo 1). Hastaların sekizine ampirik olarak kolistin başlanırken 58'sine etkene yönelik tedavi başlanmıştır. En sık saptanan etkenler ise sırasıyla *Acinetobacter baumannii* (38 olgu), *Pseudomonas aeruginosa* (13 olgu) ve *Klebsiella pneumoniae* (7 olgu)'dir.

Askorbik asit alan olguların 12'sinde (%36.4) akut böbrek hasarı gelişirken, almayanların 15'inde (%45.5) gelişmiştir (p= 0.617). Askorbik asit alan hastalarda akut böbrek yetmezliği 9.1 ± 5.9 günde gelişirken, almayanlarda 7.1 ± 4.4 günde gelişmiştir (p= 0.314). Askorbik asit alan hastalarda nefrotoksitenin gelişme oranı daha düşük ve nefrotoksitenin daha uzun sürede geliştiği görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Askorbik

Tablo 1. Olguların askorbik asit kullanımına göre demografik özellikleri

	Askorbik asit (+) (n= 33)	Askorbik asit (-) (n= 33)	p
Yaş	64.8 ± 17.4	65.05 ± 21.7	0.881
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	21/12	23/10	0.794
Ek hastalıklar, n (%)			
Kalp hastalığı	6 (18.9)	6 (18.9)	1
Malignite	13 (39.4)	4 (12.1)	0.023
Diyabetes mellitus	6 (18.9)	4 (12.1)	0.733
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	5 (15.2)	7 (21.2)	0.751
Obezite	3 (9.1)	0	0.238
Kolistin kullanım endikasyonları, n (%)			
Pnömoni (HKP+VİP)	20 (60.6)	27 (81.8)	0.90
Üriner sistem infeksiyonu	4 (12.1)	5 (15.2)	1
Deri ve yumuşak doku infeksiyonu	2 (6.1)	1 (3.0)	1
Bakteriyemi	1 (3.0)	1 (3.0)	1
Kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu	2 (6.1)	0	0.492
Cerrahi alan infeksiyonu	1 (3.0)	0	1
TKP	1 (3.0)	1 (3.0)	1
Diğer	3 (9.1)	0	0.238

HKP: Hastane kökenli pnömoni, VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni.

Tablo 2. Askorbik asit kullanımına göre ABH gelişimi ve risk faktörleri

	Askorbik asit (+) (n= 33)	Askorbik asit (-) (n= 33)	p
Akut böbrek hasarı gelişimi n (%)	12 (36.4)	15 (45.5)	0.617
ABH gelişme günü	9.1 ± 5.9	7.1 ± 4.4	0.314
Kümülatif kolistin dozu (mg)	4183.3	3324.2	0.101
Kolistin nebül kullanımı n (%)	18 (54.5)	15 (45.5)	0.623
Nefrotoksik ajan kullanımı n (%)	17 (53.1)	12 (36.4)	0.216
Septik şok	10 (30.3)	19 (57.6)	0.046
Albumin (g/dL)	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.5	0.211

asit grubunda kümülatif kolistin dozunun daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 2). Askorbik asit alan hastalarda septik şok gelişme oranı (%30.3 vs %57.6, p= 0.046) daha düşük bulunurken, klinik yanıt açısından gruplar benzerdir.

Akut böbrek yetmezliği gelişen 27 hasta yaş, cinsiyet, askorbik asit kullanımı, albümin, nefrotoksik ajan kullanımı, sepsis varlığı, inotrop gerekliliği, NAC kullanımı açısından değerlendirildiğinde; ileri yaş (72.6 ± 13.8 vs 60.1 ± 21.4, p= 0.005) ve sepsis varlığında (%59.3 vs %33.3 p= 0.046)

daha sık ABH geliştiği görülmüştür. Diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, altta yatan kardiyak hastalığın akut böbrek hasarı gelişimi için (%37.0 vs %5.1, p= 0.01) risk faktörü olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Kolistinin en sık görülen yan etkisi olan nefrotoksisite doza bağımlı olarak gelişmekle birlikte, tedavinin kesilmesinin ardından akut böbrek hasarında iyileşme görülebilmektedir^[12]. Kolistin ilişkili

Tablo 3. Akut böbrek hasarı gelişimine göre olguların karşılaştırılması

	ABH (+) (n= 27)	ABH (-) (n= 39)	p
Yaş	72.6 ± 13.8	60.1 ± 21.4	0.005
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	16/11	28/11	>0.05
Ek hastalıklar, n (%)			
Kalp hastalığı	10 (37.0)	2 (5.1)	0.01
Malignite	6 (22.2)	11 (28.2)	>0.05
Diyabetes mellitus	5 (18.5)	5 (12.8)	>0.05
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	5 (18.5)	7 (17.9)	>0.05
Obezite	1 (10.0)	2 (5.1)	>0.05
Askorbik asit kullanımı n (%)	12 (44.4)	21 (53.8)	>0.05
Albumin (g/dL)	2.9 ± 0.37	3.09 ± 0.55	>0.05
Nefrotoksik ajan kullanımı n (%)	12 (44.4)	17 (43.5)	>0.05
Sepsis n (%)	16 (59.3)	13 (33.3)	0.046
İnotrop gerekliliği n (%)	15 (55.5)	15 (38.4)	>0.05
NAC kullanımı n (%)	11 (40.7)	23 (58.9)	>0.05

ABH: Akut böbrek hasarı.

ABH'nin patogenezi net olarak aydınlatılamasa da şu ana kadar yapılan çalışmalar akut tübüler nekrozun altta yatan nedeninin oksidatif stres ve apoptozise bağlı olduğunu desteklemektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan değişik çalışmalarda kolistin kullanan hastalarda gelişen nefrotoksisite oranları %35-69.7 arasında değişmektedir. Çalışmamızda da toplam 66 hastanın 27'sinde (%40.9) kolistin ilişkili nefrotoksisite gelişmiş olup ülkemizdeki sonuçlar ile benzer özellik göstermektedir.^[13-16]

Askorbik asit bir monosakkarit türevidir olup çoğu organizmada sentezlenebilmesine rağmen, L-askorbik asit biyosentezinin son basamağını katalize eden L-gulono-g-lakton oksidaz enzim eksikliği nedeniyle insanda sentezlenemeyen çok önemli bir vitamindir^[17]. Ağızdan alındığında, plazma ve doku konsantrasyonları sağlıklı insanlarda emilim, doku birikimi, renal atılım ve yeniden emilim olmak üzere en az 4 mekanizma ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Oral yolla alındığında doza bağımlı olarak emilim azalmaktadır ve ulaşılabilecek maksimum plazma konsantrasyonu 250 µmol/L kadardır. Aksine, askorbik asit intravenöz olarak uygulandığında plazma konsantrasyonu 25-30 mmol/L seviyelerine çıkabilmektedir.^[18] Literatürde NAC ve askorbik asidin koruyucu etkinliği ile ilgili prelinik çalışmalar mevcuttur.^[8,9,19]

Ceylan ve arkadaşları tarafından NAC'in kolistinle bağılı gelişen nefrotoksisiteyi önleyici etkisini araştırdıkları hayvan çalışmasında, kolistin ile eş zamanlı verilen NAC'in böbrek dokusunda endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), süperoksit dismutaz 2 (SOD2) ve matris metalloproteinaz 3 (MMP3) ekspresyonunu artırarak histolojik olarak böbrek hasarını önleyebileceği belirtilmiştir^[9]. Kontrast nefropatisinin önlenmesinde de NAC etkinliğini araştıran ve gösteren birçok çalışma mevcut olsa da yapılan yayınlarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir^[20].

Dalfino ve arkadaşlarının üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde sepsis veya septik şok tanısıyla kolistin tedavisi alan 70 hastayı takip ettikleri prospektif çalışmada; ileri yaş, bazal renal bozukluk ve sepsis şiddetinin akut böbrek hasarı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kolistin ile eş zamanlı askorbik asit alan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde (p= .003) daha az sıklıkla akut böbrek hasarı görüldüğü ayrıca hastanın yaşına, bazal renal bozukluğuna ve sepsisin şiddetine bakılmaksızın, askorbik asidin güçlü bir böbrek koruyucu rolünün olduğu belirtilmiştir^[7]. Çalışmamızda ileri yaş, sepsis varlığı ve kardiyak hastalık varlığının kolistin kullanan hastalarda nefrotoksisite gelişimine zemin hazırladığı tedavide eş zamanlı askorbik asit alan

grupta ise akut böbrek hasarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hem daha az sıklıkla hem de daha uzun süre zarfında görülmesinin önemli bir bulgu olduğunu düşünüyoruz.

Kolistin nefrotoksisite riskini arttıran faktörler birçok çalışmada tanımlanmıştır. Bunlar; ileri yaş, hipovolemi, kronik böbrek hastalığı, malignite, anemi, hipoalbuminemi, yanık, travma, majör cerrahi uygulaması, septik şok, nefrotoksik ajan maruziyeti, erkek cinsiyet olarak rapor edilmiştir^[6,7]. Çalışmamızda ileri yaş, sepsis varlığı ve komorbidite olarak kalp hastalığının eşlik etmesinin renal yetmezlik gelişimini etkilediği saptanmıştır. Kolistin ile birlikte aminoglikozid, vankomisin, intravenöz kontrast madde, diüretik, non-steroid antiinflamatuvar ajan, amfoterisin B gibi ilaçların nefrotoksisiteye etkisini değerlendiren çalışmalarda; tek değişkenli analizde kolistin ile birlikte nefrotoksik ajan kullanımının, kolistin nefrotoksisitesini artırdığı görülse de yapılan çok değişkenli analizlerde etkisinin olmadığı izlenmiştir^[21]. Coşkun ve arkadaşlarının gram-negatif infeksiyonlarda kolistinin etkinliğinin değerlendirdikleri tez çalışmasında, kolistin ile birlikte nefrotoksik ilaç kullanımının nefrotoksisite gelişimine etkisinin olmadığı; nefrotoksisite gelişmesini belirleyen tek faktörün hastanın yaşı (60.6 ± 2.2 vs 49.4 ± 1.7 , $p < 0.001$) olduğu gözlenmiştir^[22].

Çalışmamızda, kolistin ile eş zamanlı askorbik asit almış hastalarda septik şok gelişiminin almanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az sıklıkla saptanması dikkat çekicidir. Bu konuyla ilgili literatürde sınırlı sayıda veri vardır. Zabet ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde, vazopressör tedavi gerektiren septik şok tanısıyla izlenen 28 içeren çalışmalarında; yüksek doz askorbik asit (6 saatte bir 25 mg/kg) verilen grup plasebo ile karşılaştırılmış, askorbik asit alan grupta norepinefrin dozu ve tedavi süresinde anlamlı olarak azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca askorbik asit tedavisi alanlarda 28 günlük mortalite de anlamlı olarak daha az saptanmıştır^[23]. Lin ve arkadaşlarının dört randomize kontrollü çalışma ile iki retrospektif çalışmayı dahil ederek gerçekleştirdikleri meta-analizde sepsis ve septik şok tanısıyla izlenen hastalarda özellikle yüksek doz (> 50 mg/kg/gün) askorbik asit kullanımının

mortaliteyi azalttığı ifade edilmiştir^[24]. Askorbik asit uzun yıllar kanser hastalarında denenmiş olup prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak optimal dozla ilgili araştırma çok az sayıdadır^[25-27]. Grooth ve arkadaşları tarafından, optimal dozu saptamak amacıyla, kritik hastalar üzerinde yapılmış randomize kontrollü çalışmada; askorbik asit bir gruba 2 gr/gün, diğer gruba 10 gr/gün intravenöz uygulamıştır. 2 gr/gün verilen grupta herhangi bir etki görülmezken, 10 gr/gün alan grupta plazma düzeyleri çok yüksek ölçülmüş olup metabolik alkaloz ve oksalat atılımı saptanmıştır^[28]. Çalışmamızda yalnızca 3 gr/gün askorbik asit alan hastalar dahil edilmiş olup herhangi bir yan etki gerçekleşmemiştir.

Sunulan çalışmanın retrospektif olması ve dahil edilen hasta sayısının sınırlı olması ile hasta grubunun tedavi yapılan infeksiyonlar açısından homojen olmaması en önemli kısıtlılıklardır. Hasta sayısı az olmakla birlikte askorbik asidin kolistin nefrotoksisitesi üzerine etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da elde ettiğimiz verilere göre kolistine bağlı nefrotoksisitenin, askorbik asit kullanımıyla sıklığının azalabileceğini ve/veya daha geç dönemde ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda askorbik asit kullanımı ile sepsis gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az saptanması, ciddi bir yan etkisinin olmaması ve özellikle literatürde sepsis ve septik şok gibi kritik hasta gruplarında mortaliteyi azalttığına dair çalışmalarında bulunması göz önüne alındığında, askorbik asit kullanımının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz^[29]. Hiç şüphesiz ki bu uygulamanın günlük pratiğimize girebilmesi için geniş olgu serili, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 29.05.2020 Karar no: 20-5.IT/51).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MIT, PKE, FB

Analiz/Yorum: MIT, MST, HP

Veri sağlama: PKE, ÇY, DA

Yazım: HAE, ÇY, DA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MIT, FB, HP, MST

Onaylama: MIT, FB

KAYNAKLAR

1. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases* 2005;40(9):1333-41.
2. Conly JM, Johnston BL. Colistin: the phoenix arises. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2006;17.
3. Wallaces J, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of Colistin Methanesulfonate in Pharmaceutical Products and Solutions for Administration to Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52(9):3047-51.
4. Yapa SWS, Li J, Porter CHJ, Nation RL, Patel K, McIntosh MP. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate in rats: Achieving sustained lung concentrations of colistin for targeting respiratory infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57(10):5087-5095.
5. Gantenbein, Urs Leo. "Poison and its dose: Paracelsus on toxicology." *Toxicology in the middle ages and renaissance*. Academic Press 2017:1-10.
6. Spapen H, Jacobs R, Gorp V, Troubleyn J, Honoré P. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Annals of Intensive Care* 2011;1:14
7. Dalfino L, Puntillo F, Ondok M, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, Spada M, Bruno F, Brienza N. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: A step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2015;61(12):1771-7.
8. Ozyilmaz E, Ebinç FA, Derici U, Gulbahar O, Goktas G, Elmas C, Oguzulgen IK, Sindel S. Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine? *Intensive Care Med* 2011;37(1):141-6
9. Ceylan B, Ozansoy M, Kılıç Ü, Yozgat Y, Ercan Ç, Yıldız P, Aslan T. N-acetylcysteine suppresses colistimethate sodium-induced nephrotoxicity via activation of SOD2, eNOS, and MMP3 protein expressions. *Ren Fail* 2018;40(1):423-34
10. *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Official Journal of the International Society of Nephrology 2012;2(1)
11. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012*. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637
12. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation RL, Li J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;74(3):213-23.
13. Coşkun B, Azap A, Yılmaz G, Ayhan M, Sarıcaoğlu EM. Assessment of colistin treatment in multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Klimik Dergisi* 2020;33(2):142-7.
14. Kaya M, Tunçel Yİ, Kuru RN, Menteş S, Ünver S, Çeken S, Ertek M. Retrospective evaluation of colistin associated nephrotoxicity at oncology hospital intensive care unit. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2014;12:51-6.
15. Efe Kaplan F, Ebinç FA, Karakaya S, Karadağ İ, Eser M, Ünsal O, Kutlugün Aybal A, Beyan E. Evaluation of colistin nephrotoxicity in intensive care diseases of patients. *Abant Med J* 2018;7(1):10-14.
16. Arslan Zİ, Özbudak E, Türkyılmaz N, Cesur S, Alparslan V, Mirhanoğulları AF, Baykara ZN, Tokar K, Solak M. Evaluation of the use of colistin on nephrotoxicity and mortality in the intensive care unit. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2015;13(1):21-4.
17. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269:13685-8.
18. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Advances in nutrition* 2011;2:78-88
19. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J. Antimicrob. Chemother* 2012;67:452-9.
20. Türkoğlu M. Yoğun bakımda akut böbrek hasarının önlenmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2008;8(2).
21. Pike M, Saltiel E. Colistin- and polymyxin-induced nephrotoxicity: Focus on literature utilizing the RIFLE classification scheme of acute kidney injury. *Journal of Pharmacy Practice* 2014;27(6):554-6
22. Coşkun B. Dirençli Gram negatif bakteri infeksiyonlarında kolistin uygulamasının sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*; 2015.
23. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 2016;5(2):94-100.
24. Lin J, Li H, Wen Y, Zhang, M. Adjuvant administration of vitamin C improves mortality of patients with sepsis and septic shock: A systems review and meta-analysis. *Open Journal of Internal Medicine* 2018;8:146-159.
25. Ohwada R, Ozeki Y, Saitoh Y. High-dose ascorbic acid induces carcinostatic effects through hydrogen peroxide and superoxide anion radical generation-induced cell death and growth arrest in human tongue carcinoma cells. *Free Radic Res* 2017;51(7-8):684-92.

26. Maramag C, Menon M, Balaji KC, Reddy PG, Laxmanan S. Effect of Vitamin C on prostate cancer cells in vitro: Effect on cell number, viability and DNA synthesis. *Prostate* 1997;32(3):188-95.
27. Noguera NI, Pelosi E, Angelini DF, Piredda ML et al. High-dose ascorbate and arsenic trioxide selectively kill acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia blasts in vitro. *Oncotarget* 2017;8(20):32550-65.
28. Grooth HJ, Manubulu-Choo WP, Zandvliet AS, Spoelstra-de Man AME, Girbes AR, Swart EL, Oudemans-van Straaten HM. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: A randomized trial of four IV regimens. *Chest* 2018;153(6):1368-77.
29. Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Annals of intensive care* 2019; 9(1):58.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Deniz AKYOL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir-Türkiye
E-posta: yavuzleyla@hotmail.com