






# Çoklu İlaç Dirençli Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonlarında Kolistin Tedavisinin Değerlendirilmesi

## Assessment of Colistin Treatment in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

Belgin Coşkun<sup>1</sup> , Alpay Azap<sup>2</sup> , Gülden Yılmaz<sup>3</sup> , Müge Ayhan<sup>1</sup> , Elif Mukime Sarıcaoğlu<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kolistin, siklik katyonik polipeptid antibiyotikler arasındaki polimiksin grubundan konsantrasyona bağımlı bir antibiyotiktir. Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki karmaşıklık, kolistin uygulamalarında farklılıklara yol açmaktadır. Bu çalışmada kolistinin çoklu ilaç dirençli Gram-negatif bakteri infeksiyonlarındaki kullanımı değerlendirilmiştir.

**Yöntemler:** Çalışmaya Mayıs 2014-Ocak 2015 arasında hastaneye yattığı sırada kolistin tedavisi uygulanan 18 yaşından büyük 193 erişkin hasta dahil edildi. Hasta bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. İnfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar, direnç oranları, kolistin dozu, uygulama süresi ve yolu, yan etkileri ve klinik ve mikrobiyolojik yanıtlar kaydedildi.

**Bulgular:** Kolistin alan hastalar ortalama 20 gündür hastanede yatan, çoklu ilaç dirençli Gram-negatif mikroorganizmalarla infekte olmuş veya infekte olduğu düşünülen hastalardı. İV ve intratekal kolistin alan tüm hastalara kolistin başka bir antimikrobiyal ile kombine olarak uygulanmış, kombinasyon için en çok bir karbapenem tercih edilmişti. İV kolistin alanlarda, dozlar arasında farklılıklar vardı ve yükleme dozu hastaların %98'inde uygulanmamıştı. İnhalasyon yoluyla ve intratekal olarak verilen dozlar literatür önerilerine uygundu. Kolistin intratekal olarak İV yolla birlikte verilirken; inhalasyon yoluyla uygulandığında kimi zaman tek başına verilmmişti. Kolistinin inhalasyon yoluyla tek başına ya da İV yolla birlikte verildiği hastaların şifa oranlarında fark gözlenmedi. Kolistin kullanımı sırasında yan etki olarak 33 (%25.4) hastada nefrotoksisite ve 7 (%3.6) hastada nörotoksisite geliştiği görüldü. Nefrotoksisite gelişmesinde etkili tek faktörün, ileri yaş olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). Kolistin 193 hastanın 19'unda yan etkiler nedeniyle sonlandırılmıştı. Etken mikroorganizmalar arasında kolistine direnç oranı %4.3 olup, direnç gelişen hastaların direnç gelişmeden önce ortalama  $19.9\pm 9.4$  gün kolistin kullan-

### Abstract

**Objective:** Colistin is a concentration-dependent antibiotic which belongs to the polymyxin group of cyclic cationic polypeptide antibiotics. Clinical use of colistin varies due to its complex pharmacokinetic and pharmacodynamic features. In this study, we aimed to evaluate the use of colistin in multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.

**Methods:** 193 patients aged  $\geq 18$  years who were hospitalized from May 2014 to January 2015 and who received colistin were included in the study. Patient's data were retrospectively evaluated. Pathogens, their resistance rates, dose of colistin, its duration and route of administration, its side effects, and clinical and microbiological responses were recorded.

**Results:** Colistin was administered to the patients with confirmed or suspected infections due to multidrug-resistant Gram-negative organisms approximately on the 20<sup>th</sup> day of hospital admission. Another antimicrobial was used in combination with colistin administered by IV or intrathecal route in all patients and a carbapenem was the drug most used for combination therapy. IV colistin doses varied widely among patients and a loading dose was not administered in 98% of patients. Inhaled and intrathecal treatment doses were administered in accordance with the literature. Intrathecal colistin administration was always with IV colistin, however inhaled colistin was occasionally administered without IV form. When inhaled colistin alone and combined with IV form were compared, no difference was found in cure rates. The most common side effect of colistin was nephrotoxicity in 33 (25.4%) patients and neurotoxicity in 7 (3.6%) patients. Analyses revealed that advanced age was the only factor which affected the development of nephrotoxicity ( $p<0.001$ ). Colistin treatment was terminated in 19 patients out of 193 due to side effects. Rate of colistin resistance among infectious agents was

**ORCID iDs of the authors:** B.C. 0000-0002-9884-9859; A.A. 0000-0001-5035-055X; G.Y. 0000-0002-2186-492X; M.A. 0000-0002-4821-5559; E.M.S. 0000-0002-7613-2398

**Cite this article as:** Coşkun B, Azap A, Yılmaz G, Ayhan M, Sarıcaoğlu EM. [Results of colistin treatment in multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections]. *Klimik Derg.* 2020; 33(2): 142-7. Turkish.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Belgin Coşkun, Ankara Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Çankaya, Ankara, Türkiye

E-posta / E-mail: belgintekin@yahoo.com

(Geliş / Received: 11 Aralık / December 2019; Kabul / Accepted: 25 Haziran / June 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.30

dıkları tespit edildi. Kolistin tedavisi alan hastalarda şifa oranı %56 idi ve tüm hastalarda mortaliteyi belirleyen en önemli faktörün ileri yaş (63.9±2) olduğu görüldü ( $p=0.001$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmanın sonucunda, çoklu ilaç dirençli Gram-negatif bakteri infeksiyonlarındaki tedavi seçeneklerinden biri olan kolistinin en sık yan etkisi nefrotoksisitedir. Kolistin uygulamasıyla ilgili olarak aynı hastane içinde farklı yollardan kullanımın söz konusu olduğu ve hastaların tamamına yakınında ilaç prospektüsünde ve literatürde önerilen yükleme dozunun uygulanmadığı gözlenmiştir.

*Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 142-7.*

**Anahtar Sözcükler:** Çoklu ilaç dirençli bakteriyel infeksiyon, kolistimetat sodyum, kolistin, nefrotoksisite.

4.3%. Colistin resistance developed on the 19.9±9.4 days of treatment. Cure rate in colistin receiving patients was 56% and the most crucial factor determining the mortality was advanced age (63.9±2) ( $p=0.001$ ).

**Conclusions:** Nephrotoxicity is the most common side effect of colistin which is one of the treatment options for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. It has been observed that there were different modes of administration in the same hospital regarding the application of colistin, and the loading dose recommended in the drug package and in the literature was not applied in almost all patients.

*Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 142-7.*

**Key Words:** Multiple bacterial drug resistance, colistimethate sodium, colistin, nephrotoxicity.

## Giriş

Kolistin, siklik yapıya katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir (1). Bir ön ilaç olan kolistimetat sodyum (CMS), vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür. CMS'nin IV, İM ve inhalasyon yoluyla uygulanabilen formları mevcut olup, intratekal ve intraventriküler olarak da kullanılabilir. Kolistinin birbirinden farklı farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri olan 30'dan fazla metaboliti bulunur. Bu durum farklı hasta gruplarında ideal kolistin dozları ve uygulama şeklini belirlemeye yönelik çalışmalarda güçlükler neden olmaktadır (2-6). Kolistin kullanımı sırasında görülebilen yan etkilerden en önemli olanları, nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Yan etkilerin ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür (2,3,6). Çok ilaca dirençli Gram-negatif infeksiyonların artması karşısında kolistin iyi bir tedavi seçeneğidir ve kullanımı son zamanlarda çok yaygınlaşmıştır. Böylece dirençli Gram-negatif infeksiyonlara bağlı gelişen mortalitede bir miktar düşme sağlanmıştır. Kolistine direnç gelişimi için bilinen tek bağımsız risk faktörü daha önce kolistin kullanımıdır. Kolistine direnç gelişimini önlemek ve etkinliğini artırmak için kombinasyon tedavileri önerilmektedir (1).

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatmakta olan hastalarda kolistin kullanımı incelenmiştir. Kolistin indikasyonu, dozu, beraber kullanılan antibiyotikler, klinik yanıt ve yan etkiler incelenerek, hastanemizdeki kolistin uygulamasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatmakta olup Mayıs 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında kolistin tedavisi alan 18 yaşından büyük tüm hastalar alındı. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya toplam 193 hasta dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, yattığı servis, ek hastalıkları, infeksiyon hastalığı, varsa kültür sonuçları ve duyarlılıkları, kolistin doz ve süresi, beraberinde kullandığı antibiyotikler ve nefrotoksik ajanlar, tedavi etkinliği ve yan etki gelişimi, klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon kayıt altına alındı. Hastaların klinik yanıtları beyaz küre sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve ateş dikkate alınarak değerlendirildi. Hastaların infeksiyon kaynaklı mortalite oranları belirlendi. Hastalar eksitus olduğu sırada ölüme neden olan başka bir akut olay tespit edilmemişse, mikrobiyolojik kür sağlanamamış ve beyaz küre veya CRP değerinde düşme olmamışsa infeksiyon kaynaklı mortalite olarak kabul edildi. Yan etki olarak nefrotoksisite, nörotoksisite, alerji ve bronkospazm kayıt altına alındı. Böbrekte oluşan hasar, yani

nefrotoksisite, hastaların başlangıç, 3. gün, 7. gün ve tedavi bitimindeki RIFLE kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 1). RIFLE kriterlerine göre, hasar, yetmezlik, kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi nefrotoksisite olarak kabul edildi. Nefrotoksisite ve mortalite hesaplanırken 60 yaş ve üzeri ileri yaş olarak kabul edildi. Hastalarda nörotoksisite olarak parestezi, görsel halüsinasyon, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromüsküler blokaj gelişimi değerlendirildi. Retrospektif olarak nöroloji konsültasyon notları incelendi.

Kolistin tedavisi, ampirik, Gram boyaması sonucuna göre veya kültür sonucuna göre olmak üzere üç gruba ayrıldı. Etken mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılığı incelendi. Etken mikroorganizmaların üreme yerleri, EUCAST standartlarına göre Merkez Laboratuvarı'nca Etest® (bioMérieux, Mercy l'Etoile, Fransa) kullanılarak belirlenen direnç oranları ve kolistin uygulama yolu kaydedildi. Çalışmada elde edilen veriler standard bir veri formuna kaydedildikten sonra STATA 9.0® (College Station, TX, ABD) istatistik programına aktarıldı ve analiz edildi. İstatistik analiz sırasında tanımlayıcı parametreler hesaplandı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken  $\chi^2$  testi kullanıldı. Sürekli değişkenler Student t-testiyle karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak  $p$  değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastanemizde kolistin kullanan hastaların %53.9'u Reanimasyon, Hematoloji ve Göğüs Hastalıkları kliniklerinde yatmakta olup, 115 (%59.6) hastanın yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü vardı. Hastaların yaş ortalaması 58.2 (minimum 18, maksimum 93) idi. Kolistin, hastalara hastaneye yatışın ortalaması 20. gününde başlanmıştı. Kolistin 193 hastanın 99 (%51.2)'ünde kültür sonucuna, 13 (%6.7)'ünde Gram boyaması sonucuna göre olmak üzere toplam 112 (%58)'sine etkene yönelik olarak başlanmıştı. Ampirik tedavi başlanan 81 hastanın 54 (%66.6)'ünde sonradan çoklu ilaç dirençli ve kolistine

**Tablo 1. RIFLE Kriterleri (17)**

Sınıf	Kriterler
Risk (risk)	Kreatinin artışı $\times 1.5$
Injury (hasar)	Kreatinin artışı $\times 2$
Failure (yetmezlik)	Kreatinin artışı $\times 3$
Loss (kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyonu kaybı (>4 hafta)
ESRD (son dönem böbrek yetmezliği)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)

**Tablo 2. İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Oranları**

Etken	Sayı	Direnç Oranları (%)			
		Kolistin	Amikasin	Karbapenem	Tigesiklin
<i>Acinetobacter</i> spp.	93	4.3	78	95.7	10.4
<i>Klebsiella</i> spp.	29	3.4	23.1	48.1	34.4
<i>Pseudomonas</i> spp.	28	0	48.1	74.1	-
<i>Escherichia coli</i>	7	14.3	14.2	14.2	0
<i>Enterobacter</i> spp.	5	20	20	80	33.3
<i>Citrobacter</i> sp.	1	0	0	100	-
Tüm etkenler	168	4.3	55.9	76.7	13.1

**Tablo 3. Kolistin Kullanan Hastalarda İnfeksiyon Odakları**

Odak	Sayı	(%)
Akciğer	96	(49.7)
Bakteriyemi	30	(15.5)
Yumuşak doku	20	(10.3)
Karın içi	18	(9.3)
Üriner sistem	15	(7.8)
Santral sinir sistemi	6	(3.1)
Odak belirlenemeyen	8	(4.2)
Toplam	193	(100)

**Tablo 4. Kolistinle Kombinasyonda Kullanılan Antibiyotikler ve Şifa Oranları**

Antibiyotik	Sayı	(%)	Şifa Oranı (%)
Karbapenem	110	(58.8)	53.6
Piperasilin-tazobaktam	21	(11.2)	66.7
Karbapenem + Tigesiklin	15	(8)	80.0
Tigesiklin	4	(2.1)	75.0
Tigesiklin + Sulbaktam	4	(2.1)	75.0
Karbapenem + Sulbaktam	4	(2.1)	75.0
Sulbaktam	3	(1.6)	33.3
Sefepim	3	(1.6)	33.3
Karbapenem + Aminoglikozid	3	(1.6)	100.0
Diğer	20	(10.7)	45.0
Toplam	187	(100)	56

duyarlı etken mikroorganizma üretilmişken, 27 (%33.3)'sinde herhangi bir etken üretilmemiştir. Kolistin kullanan hastalarda toplam 164 etken mikroorganizma üretilmişti (Tablo 2). Kolistin en çok *Acinetobacter* spp. üreyen hastalarda kullanılmıştı.

Kolistin kullanımı sırasında bazı hastalarda kolistin direnci gelişti. Bu oran tüm etken mikroorganizmalar için %4.3 olarak tespit edildi. Kolistin direnci gelişen hastalar ortalama 19.9±9.4 (10-34) gün kolistin kullanmıştı. Etkenlere göre kolistin, amikasin, karbapenem ve tigesiklin direnç oranları Tablo 2'de belirtilmiştir.

**Tablo 5. Nefrotoksisite Yönünden Hastaların Özellikleri**

Özellik	Nefrotoksisite		p
	Gelişenler (n=33) (%)	Gelişmeyenler (n=160) (%)	
Yaş (ortalama± standard sapma)	60.63±2.2	49.4±1.7	<0.001
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	50	35	
Erkek	48	60	0.92
<b>Yoğun bakım ünitesine yatanlar</b>	70	45	0.1
<b>Ek hastalık varlığı</b>			
Malignite	25	27	0.48
Diabetes mellitus	65	55	0.37
Hipertansiyon	40	32	0.45
<b>Kolistin dozu</b>			
3×150 mg	47	53	0.46
3×100 mg	13	11	0.48
<b>Kolistin yükleme dozu</b>	0	4	0.24
<b>Kolistin kullanım süresi (gün)</b>	13.9	13.8	0.47
<b>Birlikte nefrotoksik ajan kullanımı</b>	11	45	0.91

Kolistin alan hastalarda saptanan infeksiyon odakları Tablo 3'te belirtilmiştir. Sekiz hastada ise herhangi bir odak saptanmadığı görülmüştür. Odak saptanamayan hastaların tamamı, hematolojik maligniteli febril nötropeni atağı geçiren hastalardı.

Kreatinin düzeyi normal olan 124 hastaya kolistin doz ayarı yapılmadan başlanmış olup, 100 hastaya 3×150 mg, 24 hastaya 3×100 mg dozunda verilmişti. Sadece dört hastaya yükleme dozu verildiği saptandı. Kolistin 70 hastaya inhalasyon yoluyla verilmiş, bunlardan 20'si birlikte İV tedavi de almıştı. Sadece inhalasyon yoluyla kolistin alan 50 hastada, kolistin dışında başka bir antibiyotik kullanımı da olmamıştı. İnhalasyon yoluyla verilen kolistin dozu tüm hastalarda 2×75 mg idi. Beş hastaya İV kolistinle birlikte intratekal tedavi uygulanmıştı. İntratekal kolistin dozu 1×10 mg/gün idi.

Kolistin tedavisi alan hastaların 187 (%96.9)'ünde, kolistin en az bir antibiyotikle kombine olarak kullanılmıştır. Kombinasyonda 110 (%58.8) hastada bir karbapenem kullanılmıştır (Tablo 4). Çalışmamızda veriler retrospektif olarak incelenmiş olup, karbapenemlerin infüzyon süreleriyle ilgili bir veriye ulaşılamamıştır.

Kolistin tedavisi, hastaların 19 (%10)'unda yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. En sık görülen yan etkiler, nefrotoksisite ve nörotoksisiteydi. Tedavi başlangıcında 130 hastanın kreatinin seviyesi normal veya RIFLE kriterlerine göre "risk" kategorisinde idi. Kolistin tedavisinin 3. gününde 125 (%96.1) hastanın, 7. gününde 105 (%80.7) hastanın, tedavi bitiminde ise 97 (%74.6) hastanın kreatinin seviyesinin normal olduğu veya "risk" kategorisinde olduğu, başka bir ifadeyle nefrotoksisite gelişmediği görüldü. Buna göre nefrotoksisite 33 hastada görüldü ve nefrotoksisite oranı %25.4 olarak saptandı. Kolistinle birlikte eşzamanlı nefrotoksik ilaç (nonsteroid antiinflamatuar ilaç, diüretik, vankomisin, aminoglikozid, lipozomal amfoterisin B, gansiklovir, kontrast madde) kullanımının kreatinin düzeyinde anlamlı bir artışa neden olmadığı ( $p=0.91$ ); cinsiyet ve tedavi süresinin de nefrotoksisite gelişimine anlamlı bir etkisinin olmadığı; buna karşılık, ileri yaştakilerde daha yüksek oranda nefrotoksisite geliştiği tespit edildi ( $p<0.001$ ). Nefrotoksisite gelişen grupta yaş ortalaması  $60.63\pm 2.2$  idi. Nefrotoksisite gelişen hastaların genel özellikleri Tablo 5'te belirtilmiştir.

Nörotoksisite 7 (%3.6) hastada görülmüştür. Nörotoksisite gelişen beş hastada parestezi, bir hastada ataksi, bir hasta ise ataksi ve parestezi birlikte gelişmiştir.

Inhalasyon yoluyla kolistin alan hiçbir hastada bronkopazm görülmemiştir.

Kolistin kullanan hastaların %56'sında klinik yanıt alınmıştır. Tedaviye klinik yanıt süresi ortalama  $5.25\pm 3.2$  (ortanca 4) gündür. Kontrol için kültür örneği alınan 82 hastanın 64 (%78)'ünde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır. Mikrobiyolojik eradikasyon süresi ortalama  $6.21\pm 3.4$  (ortanca 6) gündür. Kolistinle kombinasyon tedavilerinde şifa oranları Tablo 4'te belirtilmiştir. Ancak kombinasyonda kullanılan antibiyotikler arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.3$ ). Eksitus olan hastaların yaş ortalaması  $63.9\pm 2$  iken, eksitus olmayan hastalarda  $53.5\pm 1.7$ 'dir. Mortalite üzerine etkili tek faktörün ileri yaş olduğu görülmüştür ( $p=0.001$ ). Yalnız inhalasyon yoluyla kolistin alan hastalarla, kolistini hem inhalasyon yoluyla hem İV olarak alan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=1.17$ ). Yükleme dozu yapılan dört hastanın 3'ünde şifa gözlenmiştir. Yükleme yapılan ve yapılmayan hastalarda mortalite benzerdir ( $p=0.56$ ). Kolistin direnci gelişen hastalarda mortalite %100'dür.

## İrdeleme

Çoklu ilaç dirençli Gram-negatif bakteriyel infeksiyonlarda kolistin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Karmaşık farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle yeni çalışmalar yapıldıkça kolistin dozunda revizyona gidilmektedir. Bu durum yeni doz önerilerine uyumu geciktirmektedir. Bizim çalışmamızda normal böbrek fonksiyonuna

sahip hastalarda İV başlangıç dozunun farklı olduğu görülmüştür. Aynı şekilde nefrotoksisite nedeniyle doz azaltılması yapılan hastalarda da kreatinin klirensinden bağımsız olarak  $3\times 50$  mg ve  $2\times 150$  mg şeklinde uygulamalar görülmüştür.

Kolistinin yaygın kullanımı zamanla kolistin direncinde artışa sebep olmuştur. Bayram ve arkadaşları (7), Gram-negatif bakterilerde araştırdıkları kolistin direncinin 2007-2011 arasında "sıfır" olduğunu bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızda kolistin direnci %4.3 olarak saptanmıştır. Bu, kolistin kullanımı arttıkça beraberinde direncin de artacağına göstergesidir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde kolistin direncinin Etest® ile araştırılmakta olması, çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Kolistinin uygun indikasyonda uygun süre kullanımını direnç gelişimini önlemede önemlidir. Kolistine direnç gelişimini önlemek için en etkin stratejilerden biri de kolistinin diğer antimikrobiyallerle kombine olarak kullanımınıdır (8). Bizim çalışmamızda da hastaların %96.9'u kolistini başka bir antibiyotikle kombine olarak almıştır. Kombinasyonda en çok bir karbapenem kullanılmıştır. Kolistin direnci gelişen hastalarımız da kombine tedavi almıştır. Kolistin direnci gelişen hastalarda, kolistinin klinik etkinliğini artırmak için de kombinasyon tedavileri önerilmektedir (9). Kombinasyonda, karbapenem kullanımının hücre duvarında yarattığı harabiyetle hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliği zamana bağlı olarak artmaktadır (10). Kolistin ve karbapenem kombinasyonlarıyla yapılan *in vitro* sinerji çalışmalarında, özellikle *Acinetobacter baumannii* için sinerji oranlarının yüksek, antagonizm oranlarının ve direnç gelişiminin düşük olduğu görülmüştür (11).

*A. baumannii*'nin etken olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni nedeniyle tedavi alan 70 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, kolistin monoterapisi ve kombinasyon tedavisi değerlendirilmiş ve klinik yanıt ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (12). Bizim çalışmamızda kolistini tek başına alan hastalar, inhalasyon yoluyla kolistin alan, genel durumu iyi olan hastalardı. Çalışmamızda kolistini tek başına alan hastaların tamamında klinik yanıt alınmış ve mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır. Yapılan bir çalışmada İV ve inhalasyon yoluyla uygulanan kolistin karşılaştırılmış ve balgamdaki kolistin konsantrasyonunu inhalasyon yoluyla kullanımda İV uygulamaya göre daha yüksek bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda tek başına inhalasyon yoluyla kolistin alan hastalarla, kolistini hem İV hem de inhalasyon yoluyla alan hastalar arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.17$ ). Ancak tek başına inhalasyon yoluyla kolistin alan hastalar, sistemik bulguları olmayan, sadece öksürük ve balgam miktarında artış olan bronşektaziyle izlenen hastalardı. Bu nedenle inhalasyon yoluyla alınan kolistin tedavisinin etkinliğini belirlemek için benzer hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda kolistin nefrotoksisite oranı (kreatinin bazal seviyesinde %50 oranında artış) %7.4 ile %30 arasındadır (1). Çalışmamızda kolistin alan hastalarda %25.4 oranında nefrotoksisite gelişmiştir. Ülkemizde Özkaraş ve arkadaşları (14)'nin üçüncü basamak yoğun bakım ünitesi hastalarında yaptığı bir çalışmada kolistine bağlı nefrotoksisite oranı %70 olarak belirtilmiştir. Bir başka çalışmada

kolistine bağılı nefrotoksisitenin hastaların %78'inde ilk 7 günde geliştiği belirtilmiştir (15). Çalışmamızda da benzer şekilde tedavinin 3. gününde nefrotoksisite oranı %3.8 iken, 7. günde bu oran %19.2'ye yükselmiştir. Nefrotoksisite gelişimini önlemek için hastaların kolistin dozunun vücut ağırlığına göre verilmesi önerilmiştir. Kolistin dozunun 5 mg/kg/gün'ün üzerinde olması halinde nefrotoksisite riskinin arttığı belirtilmiştir (16). Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların kiloları ve kilogram başına aldıkları doz belirlenememiştir. Kolistinin hastaya uygulanan toplam dozunun nefrotoksisiteye etkisi net değildir (17). Çalışmamızda da nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların kolistin kullanımını süreleri ve dolayısıyla toplam dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.47$ ). Çalışmamızda kolistin alan hastaların %29.2'si nefrotoksik ajan kullanmaktaydı. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde bunun nefrotoksisite gelişimine bir etkisinin olmadığı görüldü ( $p=0.91$ ). Nefrotoksisite gelişimi için hastaların altıncı ve yedinci dekada olması literatürde bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (18). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda nefrotoksisite gelişen hastalarda yaş ortalaması  $60.6\pm 2.2$  iken, nefrotoksisite gelişmeyen hastaların yaş ortalaması  $49.4\pm 1.7$  idi ( $p<0.001$ ).

Kolistinin neden olduğu nörotoksisiteye bağılı olarak parestezi, görsel değişiklikler, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromüsküler blokaj gelişimi izlenebilir (2,3). Nörotoksisite oranı %0-7 olarak belirtilmiştir (19). Çalışmamızda 7 (%3.6) hastada nörotoksisite görülmüştür. Nörotoksisite gelişen beş hastada parestezi, bir hastada ataksi, bir hastada ise ataksi ve parestezi birlikte gelişmiştir. Bulgular kolistin kesildikten sonra hızla gerileme göstermiştir. Perioral parestezi gelişen bir hasta yakın takiple kolistin almaya devam etmiştir. Tedavisine devam edilen hastanın şikayet ve bulgularında tedavi bitimine kadar bir ilerleme olmamıştır.

Yapılan bir çalışmada kolistinle klinik yanıt oranı %69.8 olarak belirtilmiştir (18). Bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %56 bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların sadece 82'sinde kontrol için kültür örneği alınmıştır. Bunların sadece 18 (%21.9)'inde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır. Kolistinle hedeflenen minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) (2 mg/lt) değerinin üzerindeki konsantrasyonlara ancak 2-3 günde ulaşılabilir (1). Bu nedenle yükleme dozu verilmesi önerilir. Bizim çalışmamızda klinik yanıt süresi ortalama  $5.25\pm 3.2$  (ortanca 4) gündür. Yükleme dozunun yapılmaması, hedef MİK değerlerine ulaşmada ve klinik yanıt süremizde gecikmelere ve yeterli MİK düzeyine ulaşamadığı için mikrobiyolojik eradikasyonda düşük yüzdelerle neden olmuş olabilir. Ancak yükleme dozu verilen hasta sayımızın az olması nedeniyle, istatistiksel değerlendirme anlamlı bulunmamıştır.

Tedavi sonunda klinik yanıt oranı %56 iken, mortalite oranı %40.9'dur. Yükleme dozu verilen hastalarda mortalite oranı %25'tir. Yükleme dozunun mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır ( $p=0.56$ ). Ancak yükleme dozu yapılan hasta sayımızın az olması ( $n=4$ ) nedeniyle istatistiksel değerlendirme güçlü değildir. Mortalite üzerinde yaşın etkisi incelendiğinde, ileri yaşın nefrotoksisiteye olduğu gibi, mortaliteyi de artırdığı saptanmıştır ( $p\leq 0.001$ ). Tek başına inhalasyon yoluyla kolistin alan hastalarla, hem inhalasyon yoluyla

hem de IV kolistin alan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=1.17$ ). Ancak çalışmamızda tek başına inhalasyon yoluyla kolistin alan hastalar kistik fibroz veya bronşektaziyle takip edilen genel durumu iyi olan hastalardır.

Çoklu ilaç dirençli Gram-negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların artması kolistin kullanımının da yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri net bir şekilde anlaşılamadığından gerek merkezler arasında gerekse aynı merkezde farklı kolistin uygulamaları söz konusudur. Özellikle çalışmanın yapıldığı dönemde akıllı telefon uygulamalarının yaygın kullanıma girmemiş olması, doz uygulamalarında farklılıklara sebep olmuştur. Direnç gelişiminin önlenmesi, yan etkilerin azaltılabilmesi ve tedavi başarısının artırılabilmesi için kolistin uygulamasının standartlarının belirlenmesi önemlidir. Özellikle 60 yaş üzerindeki hastalarda nefrotoksisite açısından dikkatli olunması gereklidir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimos O. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79(2): 200-8.
2. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new?. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 74(3): 213-23. [Crossref]
3. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36 (Suppl. 2): S50-4. [Crossref]
4. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(9): 589-601. [Crossref]
5. Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2007; 13(5): 592-7. [Crossref]
6. Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy.* 2010; 30(12): 1279-91. [Crossref]
7. Bayram Y, Gültepe B, Bektaş A, Parlak M, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *Klimik Derg.* 2013;26(2): 49-53. [Crossref]
8. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(7): 1607-15. [Crossref]
9. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(2): 225-34. [Crossref]
10. Akalin H. Kolistin. *Ankem Derg.* 2007; 21(Suppl. 2): 26-8.
11. Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(10): 5104-11. [Crossref]
12. Yılmaz GR, Guven T, Guner R, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9(5): 476-85. [Crossref]
13. Yapa SWS, Li J, Patel K, et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational

- administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(5): 2570-9. [\[Crossref\]](#)
14. Özkaraş H, Köse I, Zincircioğlu Ç, et al. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity and mortality in critically ill patients. *Turk J Med Sci.* 2017; 47(4): 1165-72. [\[Crossref\]](#)
  15. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(9): 879-84. [\[Crossref\]](#)
  16. Pike M, Saltiel E. Colistin- and polymyxin-induced nephrotoxicity: focus on literature utilizing the RIFLE classification scheme of acute kidney injury. *J Pharm Pract.* 2014; 27(6): 554-61. [\[Crossref\]](#)
  17. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(10): 4503-05. [\[Crossref\]](#)
  18. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(2): 115-21. [\[Crossref\]](#)
  19. Sümer Ş, Dikici N. Kolistin. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2010; 9(4): 182-7.