

# KOLİSTİN: ENDİKASYON VE KLİNİK KULLANIMI

## Oral ÖNCÜL

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Üsküdar,  
İSTANBUL  
oraloncül@yahoo.com

## ÖZET

*Kolistin çoklu antibiyotik direncine sahip Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ve Klebsiella pneumoniae gibi Gram negatif bakterilere karşı aktivite gösteren en önemli antibiyotiklerden biridir. Bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi amacıyla klinik uygulamaya tekrar girmiştir. İntravenöz ve intramüsküler tedavinin yanında, çoklu antibiyotik direncine sahip Gram negatif bakterilerin neden olduğu pnömonilerin tedavisinde intravenöz tedaviyle birlikte çeşitli çalışmalar aerosolize kolistin kullanımını önermektedir. Kolistin tedavisiyle ilişkili iki yan etki bulunmaktadır. Nefrotoksite intravenöz kolistin uygulamasını takiben ortaya çıkan en yaygın yan etkilerden biridir. Nörotoksite nefrotoksiteye daha az sıklıkta ortaya çıkan yan etkidir. Bununla birlikte günümüzdeki nefrotoksite oranları eski çalışmalarda gözlenen oranlardan daha azdır.*

**Anahtar sözcükler:** kolistimetat sodyum, kolistin, polimiksin

## SUMMARY

### Colistin: Indication and Clinical Administration

*Colistin is one of the most important antibiotics with significant activity against multidrug resistant Gram negative bacteria, notably Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae. It has been re-introduced into clinical practice for the treatment of those related infections. In addition to intravenous and intramuscular therapy, several studies suggested aerosolised colistin with concomitant intravenous therapy for the treatment of MDR Gram-negative pneumonia. There are two major adverse effects related to colistin therapy. Nephrotoxicity is one of the commonly observed adverse effects following intravenous administration of colistin. Neurotoxicity is less common adverse effects than nephrotoxicity. On the other hand, overall rates of nephrotoxicity are probably lower today than those observed in old studies.*

**Keywords:** colistimethate sodium, colistin, polymyxin

Kolistin dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan eski, ancak önemi her geçen gün giderek artan spesifik ajanlardan biridir. Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştiren *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz üreten enterik bakteriler gibi sorunlu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde zorunlu olarak tercih edilen antibiyotiklerdir.

İlk olarak 1947 yılında üretimi gerçekleşen polimiksinler, 1950 ve 1980'li yıllar arasında kullanılmış, ancak daha sonra ortaya çıkan nefrotoksik yan etkileri nedeniyle tedavi alanındaki yerini farklı ajanlara bırakmış ve uzun yıllar kistik fibrozisli hastaların tedavileri dışında tercih edilmemiştir. Ancak son yıllarda giderek artış gösteren dirençli bakterilerin neden olduğu

infeksiyonlar ve bu alanda kullanılacak antibiyotiklerin sınırlı olması, polimiksinlerin tekrar tedavi alanına girmesine ve tercih edilmesine neden olmuştur. Polimiksinler A'dan E'ye kadar beş grupta sıralanmaktadır. Bunlardan polimiksin B ve polimiksin E tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Polimiksin B ve E moleküler ağırlıkları 1000 ve daha üzerinde olan geniş katyonik polipeptid deterjanlardır. Polimiksin B ilk olarak *Bacillus polymyxa*'dan, polimiksin E de *Bacillus colistinus*'dan izole edilmiştir. Polimiksin E aynı zamanda kolistin adıyla da bilinmektedir. Kolistin, kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum olarak iki şekilde kullanımda yer alır. Kolistimetat sodyum hidrolize olana kadar inaktif olup, hem invitro hem de invivo ortamda hidrolize olabilir. Bu nedenle kolistimetat sodyum yaklaşık dört ya da sekiz kat daha az aktif olan bir ajandır.

Kolistimetat sodyum, kolistin sülfatla karşılaştırıldığında daha az teröpatik etkinliğe ve başta daha az yan etkilere sahiptir. Bununla birlikte kolistin sülfat ve polimiksin B ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksik etkiye sahiptir<sup>(18,21)</sup>.

Polimiksinler 1960'lı yılların erken dönemlerine kadar ciddi Gram negatif bakteri infeksiyonların tedavisinde kullanılmakta iken, o yıllarda *P.aeruginosa* kaynaklı infeksiyonların tedavisinde etkili bir ajan olan gentamisin gibi aminoglikozidlerin kullanıma girmesinin ardından daha az tercih edilmeye başlanmıştır. 1980'li yılların başında nefrotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi sonucu polimiksinler daha çok rezerv konumunda tutulmaya başlanmış ve kullanımları gerektiğinde daha çok topikal ya da oral ajan olarak tercih edilmiştir<sup>(7)</sup>.

Bununla birlikte son dönemlerde giderek artan çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarının ardından parenteral polimiksin kullanımı tekrar artış göstermiştir<sup>(18)</sup>.

Son yıllarda kolistimetat sodyum, polimiksin grubu antibiyotikler içinde en fazla kullanılan parenteral formları oluşturmaktadır. Kolistimetat sodyum, kistik fibrozisli hastalarda nebulizatör ile inhaler uygulanması, ayrıca intratekal ve intraventriküler enjeksiyona müsait olması ile önemli bir avantaja sahiptir. Kolistin sülfat olarak topikal ve oral formlar bazı ülkelerde kullanılmakla birlikte, ABD'de yalnızca kolistimetat sodyum ve polimiksin B kullanımı mevcuttur.

Polimiksin B sülfat intramüsküler ve intravenöz yol dışında topikal olarak da kullanılan bir ajandır. Merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde polimiksin B intratekal ve intraventriküler olarak da kullanılabilir.

### Klinik kullanım

Kolistinin hedef bölgesi bakteri membranıdır. Bakterilerin hücre membranında bulunan anyonik lipopolisakarid yapısındaki moleküller, katyonik bir peptid olan polimiksin için yüksek bir bağlanma bölgesi oluşturur. Elektrostatik bir etkileşim sonucunda hücre membran yapısında bulunan yarışmalı divalan katyonik değişim sonucu hücre membran yapısında bozulmalara neden olur. Bozukluğuna neden olan mekanizma, polimiksinin hücre membran yapısının sta-

bilitesini sağlayan kalsiyum ve magnezyum iyon dengesini bozmasıdır. Bu da membran permeabilitesini bozarak hücre içeriğinin dışarı sızması ve bakteri ölümüne neden olur<sup>(7,28)</sup>.

Kolistin ile ilgili geniş deneyimler önceki dekatta yapılan çalışmalar sonucunda kazanılmıştır. Çalışmaların çoğu çoklu antibiyotik direncine sahip *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarına aittir. Daha az çalışma da karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonlarına aittir. Bu çalışmalarda standart bir metodoloji bulunmamasına karşın her birinin içerdiği sonuçlar ve kazanılan deneyimler kabul edilebilir düzeydedir. Çalışmaların biri dışında tümü retrospektif olup, kolistimetat sodyum tedavide kombine olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda takip edilen olguların çoğu pnömonili (ventilatörle ilişkili pnömoni) olup mortalite % 20-52 arasında değişiklik göstermiştir. Toplam 258 hastayı içeren en geniş kohort çalışmada, olguların % 60'ı pnömonili olup, hastane mortalitesi % 34 olarak saptanmıştır<sup>(9)</sup>. Prospektif olarak yapılmış olan bir çalışmada kolistimetat sodyum tek ajan olarak uygulanmış ve bu çalışmada da mortalite % 37 olarak saptanmıştır<sup>(20)</sup>. Kolistin ile ilgili yapılmış bu çalışmalardan eşleştirme yöntemlerinin kullanıldığı küçük gruplu iki retrospektif çalışma ile prospektif olarak düzenlenen ancak olguların eşleştirilmediği dört çalışmada kolistin kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında mortalite farkının bulunmadığı ya da kolistin tarafında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar toplu olarak değerlendirildiğinde mortalitenin kolistin grubunda ortalama 1.40 kat daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (% 95 CI 1.07-1.84)<sup>(33)</sup>. Daha geniş sayıda olguyu içeren ve kolistimetat sodyum (çoğu monoterapi) ile karbapenem ya da sulbaktam ampisilin grubunu karşılaştıran prospektif kohort çalışmada kolistin grubunda mortalitenin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır<sup>(34)</sup>. Bu çalışmada 30 günlük saptanabilir mortalite oranları multivariate lojistik regresyon analizi sonucunda kolistin grubunda 1.44 kat (% 95 CI 0.91-2.26) ve bakteremik hastalarda da 1.99 kat (% 95 CI 1.06-3.77) daha fazla bulunmuştur.

Bütün bu klinik çalışmalarda ortaya çıkan sonuç kolistin kullanımının mortaliteyi artırdığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Bunun önemli

nedeni metodolojik farklılıklar ve hastaların altta yatan risk faktörlerinin tanımlanmamış olmasıdır. Bunların dışında infeksiyonların polimikrobik olması da karşılaştırılabilir sonuçları etkilemiş olabilir. Bu da sonuçların rasyonel yorumlanmasında kuşku oluşturmaktadır. Ancak tedavi edilmeyen olgular ya da uygun-suz tedavi edilen olgularla karşılaştırıldığında, kolistin kullanımı ile elde edilen yarar oldukça üstündür.

Kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *Paeruginosa*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* infeksiyonların tedavisinde monoterapi yerine kombine kullanımı tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda kolistin Gram negatif bakterilere karşı karbapenemlerle sinerji oluşturduğu gösterilmiştir. Zamana bağlı öldürücü etkinin kombinasyon sonucunda standart yöntemlerle  $2 \log_{10}$  CFU/ml düzeyinde bakteri popülasyonunu daha fazla azalttığı bildirilmiştir<sup>(36)</sup>. Sinerjinin özellikle *A.baumannii*, *Paeruginosa* ve düşük inokulumlu *Enterobacter cloacae* suşlarına karşı imipenem, *A.baumannii*, *Paeruginosa*, *Escherichia coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına karşı da doripenemle gerçekleştiği saptanmıştır<sup>(22,36,37)</sup>. Bunların dışında kolistin seftazidim, rifampisin ve glikopeptidlerle sinerji oluşturduğu yönünde bildirimler de bulunmaktadır<sup>(12,14)</sup>. Kolistin kombinasyon tedavisi içerisinde tercih edilmesinin önemli nedeni mikroorganizmanın sadece kolistine duyarlı olduğu halde, karbapenem kullanımı sonucunda bakteri hücre duvarında ortaya çıkan kısmi harabiyet ile hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliğinin zamana bağlı artışından kaynaklanmaktadır. Kombinasyon içinde kolistin etkinliği hücre membran harabiyetinde artış kinetiğini sağlamaktadır. Bunun dışında yapılan çalışmalar, kolistin monoterapisi sonucunda kolistine dirençli subpopulasyon özellikli bakterilerin çoğalabildiğini ve direnç gelişiminin söz konusu olabildiği gösterilmiştir<sup>(30)</sup>. Bu nedenle kolistin tedavisi mümkün olduğu taktirde yalnızca kolistine duyarlı olan panresistan suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde tercih edilmeli, bunun dışında daha etkili olduğu saptanan karbapenem ya da beta-laktam grubu antibiyotikler tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır. Tedavi seçeneği olarak kullanılacak tek antibiyotiğin

kolistin olması durumunda da monoterapiden kaçınılmalıdır.

Kolistimetat sodyumun önemli bir kısmı böbrek yoluyla atılır. Bir kısmı da metabolize olarak kolistin formuna dönüşür. Ancak kolistine dönüşen miktar, ilk 24 saat içinde böbrekten değişmeden atılan miktara oranla çok daha azdır. Bu nedenle klinik kullanım esnasında polimiksinlerin renal yoldan atılımı göz önünde bulundurulmalı, ilaç uygulanımı öncesinde renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

ABD’de polimiksin B ve kolistimetat intravenöz ve intramüsküler kullanımı için onay almıştır. Bu ajanlar daha çok intravenöz kullanımında tercih edilmektedir. Bunun en önemli nedeni polimiksinlerin antibiyotiklere dirençli *Paeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. kaynaklı pnömonilere oranla, bakteriyemilerde çok daha etkili olabilmesidir. Bu bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde polimiksin kullanımı sonucunda tedavi başarıları % 90'lara ulaştığı halde, pnömonilerde bu oran % 75 dolayında kalmaktadır. Ayrıca dirençli bakterilerin neden olduğu akciğer infeksiyonlarının tedavisinde parenteral kolistin kullanımıyla birlikte aerosol kullanımı da önerilmektedir<sup>(25)</sup>. Bununla birlikte onay almamış olmasına karşın, aerosol şeklinde kullanımı ile intratekal ve entraventriküler kullanım da son dönemlerde giderek artış göstermektedir<sup>(15,18)</sup>.

Polimiksin B intramüsküler yoldan uygulandığında oldukça ağırlı bir ajandır. Bu nedenle intramüsküler uygulananından kaçınmak gerekir. Uygulama dozu aşağıda sunulduğu şekilde polimiksin baz konsantrasyonuna bağlı olarak hesaplanır. Polimiksin intramüsküler yoldan uygulanacak ise bu durumda doz 1.5-2.5 mg/kg/gün olarak her 4-6 saatte bir verilmelidir. Yetişkinlerde kolistimetatın önerilen dozu normal renal fonksiyonlara sahip kişilerde 2.5-5 mg/kg/gün intravenöz ya da intramüsküler yoldan uygulanacak şekildedir. Günlük dozun iki ya da dört seferde verilmesi önerilir. Doz infeksiyonun şiddetine ve vücudun ağırlığına göre hesaplanmalı, ancak günlük kullanım 300 mg/gün dozunu aşmamalıdır. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda günlük dozun 3x80 mg ile 160 mg arasında uygulanmasını öneren görüşler de bulunmaktadır. Kreatin kli-

rensi 50-90 ml/dak olan hastalarda 2x160 mg, 10-50 ml/dak arasında bulunan olgularda 160 mg/gün ve <10 ml/dak olanlarda da 36 saatte bir 160 mg kolistin kullanımı önerilmektedir<sup>(13)</sup>.

Merkezi sinir sisteminin Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde The Infectious Diseases Society of America (IDSA) klavuzuna göre polimiksin B dozu intraventriküler olarak 5 mg/gün olarak önerilmektedir<sup>(39)</sup>. Polimiksin B intratekal 5-10 mg/gün olarak tedavinin ilk üç gününde tercih edilir. Bu uygulamaya kültürün negatifleşmesine kadar devam edilmesi önerilir.

Doz böbrek fonksiyonları azalan hastalarda polimiksinin birikime uğraması ve toksik etkilere neden olmaması amacıyla azaltılmalıdır. İntravenöz yoldan uygulandığında, kolistimetat 3 ile 5 dakika içinde enjekte edilmektedir. Uygulama dozunun 8 mg/kg/gün olacak şekilde yüksek dozlara ulaşabildiğine dair yapılmış bir çalışma da bulunmaktadır<sup>(35)</sup>. Bu uygulama kolistimetatın daha yüksek dozlarda ancak bir kez uygulanımının daha etkili olup olmayacağı sorusunu akla getirmiştir. Bu uygulamanın daha az toksik etki oluşturabileceği yönünde görüşler bulunmasına karşın, teropatik etkinliğin aynı ölçüde başarıyla sonuçlanmayacağı görüşü daha hakimdir.

Santral sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde, IDSA klavuzu kolistimetatın intraventriküler dozunu infeksiyon şiddetine göre en fazla 10 mg olarak önermektedir<sup>(35)</sup>. Aynı miktardaki doz intratekal olarak da uygulanabilmektedir.

Kolistin sülfat oral olarak intestinal dekontaminasyon amacıyla da uygulanmaktadır. Kolistin sülfatın oral preparatları ülkemizde bulunmamaktadır.

Kolistimetatın aerosolize inhalasyon formları kistik fibrozisli hastalarda ortaya çıkan çoklu antibiyotik direncine sahip *Paeruginosa* kaynaklı bronşiyal infeksiyonların ya da kolonizasyonun tedavisinde giderek artan kullanıma sahiptir<sup>(2)</sup>. Sistemik kan düzeyleri inhalasyon tedavisiyle artış göstermezler. Yetişkinde alışlagelmiş doz her 12 saatte bir 80 mg olarak uygulanır. Her sekiz saatte bir uygulanacak şekilde bu doz 160 mg doza kadar artırılabilir. Kolistinin inhalasyon yolu ile verilmesi durumunda, ≤40 kg hasta-

lar için 12 saatte bir 40 mg, >40 kg hastalar için de günde iki kez toplam 160 mg/gün dozları tercih edilmelidir<sup>(1)</sup>. Polimiksinin kullanılan formları ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Bu durum kullanılan formlara göre kullanım dozlarını da etkilemektedir. Örneğin ABD'de polimiksin üretici firması olan Parkedale Pharmaceuticals Inc, polimiksinin 2.5-5 mg/kg/gün dozunda 2-4 eşit dozda yalnızca intravenöz formda kullanılmasını önermektedir. ABD'de kullanımda bulunan kolistin preparatları içinde 150 mg baz kolistin yer almaktadır. Ülkemizde Colymisin ismiyle üretilen kolistinin her şişesinde benzer şekilde 150 mg baz kolistin yer almaktadır. Kolistinin her 1 mg'lık baz miktarı, yaklaşık 30,000 IU'ye eşit olarak kabul edilmektedir. Kolistimetat sodyum için 1 mg'lık doz, yaklaşık 12,500 IU'ye denk gelmektedir. Polimiksin için her bir mg doz, 10,000 IU'ye denk gelmektedir<sup>(1)</sup>.

Polimiksinlerin parenteral tedavide kullanımlarını öneren literatürlerin çoğu eski tarihlidir. Bununla birlikte, kolistimetatın parenteral kullanımını çoklu antibiyotik direncine sahip Gram negatif basillerin neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömonide kullanımı konusunda bir çok yeni literatür yayınlanmıştır<sup>(3,4,26)</sup>. Kolistinin alt solunum yolunda inhaler kullanımı ile elde edilen sonuçlar, intravenöz kullanımı ile elde edilen sonuçlardan daha başarılıdır. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda parenteral formlarla birlikte inhale kullanımının pnömonili hastalar üzerinde daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğu saptanmıştır.

Polimiksin kullanımı konusunda görülebilecek en önemli yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksik etkiler yapılan çalışmalarda bazı olgular için % 6-14 arasında, bir başka çalışma grubunda da % 32-55 arasında değişen oranlarda saptanmıştır<sup>(6,10,29)</sup>.

Nefrotoksik yan etkilerin çalışmalarda böylesine farklı sonuçlar içermesi çalışma grubunda bulunan hastaların renal fonksiyonlarındaki değişiklik, renal toksisite tanımlama kriterlerindeki farklılık ve kolistinin kullanım dozu ve süresiyle ilişkili olabilir. Bunlardan bazıları renal toksisite tanımı için RIFLE kriterlerini (risk, injury, failure, loss, and end-stage kidney disease) kullanırken, bazıları da sadece kreatin düzeylerinin >2 mg/dl olmasını kriter olarak

kullanmıştır. Nefrotoksik yan etkilerle ilişkili tanımlanan risk faktörleri arasında ileri yaş, önceden renal yetmezlik bulunması, hipoalbumemi ve tedavi esnasında non-steroid antiinflamatuvar ve vankomisin kullanımı bulunmaktadır<sup>(5,16,32)</sup>. Nefrotoksik yan etkilerin total doz ya da günlük dozla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte uzamış tedavi süresinin yan etkileri artırıcı rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların dördünde renal toksisitenin ilk bir hafta içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir<sup>(5,17,29,32)</sup>.

Nörotoksik yan etkiler renal yan etkilerden daha az görülür. Bunlar arasında uykusuzluk, kas zayıflıkları, parestezi, kısmi işitme sorunları, görme bozuklukları, vertigo, konfüzyon, halüsinasyon, ataksi ve nöromüsküler blok yer almaktadır. Parestezi en sık saptanan klinik bulgular olup yaklaşık olguların % 27'sinde görülür<sup>(7)</sup>.

Kolistin kullanımından kaynaklanan diğer yan etkiler arasında özellikle inhale kullanımı sonrasında bildirilen bronkospazm ve hipersensitivite reaksiyonları olabilir<sup>(19)</sup>. Ancak kistik fibrozisli hastalarda yapılan son dönemdeki çalışmalarda inhale kolistin kullanımından kaynaklanan böyle bir yan etki tanımlanmamıştır<sup>(11,31)</sup>.

Kolistin ile ilgili son dönemlerde yapılan çalışmalarda geçmiş tecrübelerin aksine, nörotoksik ve nefrotoksik yan etkiler beklenenden daha az olarak bildirilmiştir<sup>(24)</sup>. Bunun en önemli nedenleri arasında hastaların daha iyi monitörize edilmesi, nefrotoksik ilaçların kolistinle birlikte kullanımının sınırlandırılması ve bu konuda artış gösteren farkındalık düzeyi ile kolistinin önceki dekatlarda kullanıldığı esnada içeriğinde bulunan nefrotoksik maddelerin azaltılıp daha pürifiye hale getirilmiş olmasıdır. Bununla birlikte kolistimetat uygulamadan önce oluşabilecek yan etiler açısından hastanın durumu iyice değerlendirilmelidir.

Çoklu antibiyotik direnci taşıyan bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde oldukça etkili olduğu düşünülen polimiksinin yaygın kullanımı sonucunda *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* suşlarında direnç geliştiği bildirilmiştir<sup>(27)</sup>. Özellikle bu direnç gelişiminde dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyon tedavisinde kolistinin tek başına kul-

lanımı oldukça önem taşır. Direnç gelişiminin önüne geçilmesi amacıyla kolistinin bu tür infeksiyonlarda tek başına kullanımından kaçınılması, kombinasyon tedavisinin tercih edilmesi önerilmektedir. Bunun dışında 14 günlük kullanım süresini aşan kolistin uygulaması da direnç gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kolistin, ciddi infeksiyonların tedavisinde günümüzde bir çok antibiyotığın yetersiz kaldığı dirençli mikroorganizmalara karşı, mutlaka korunması ve endikasyon durumunda kombine kullanılması gereken bir antibiyotiktir<sup>(8,23)</sup>.

Polimiksinin özellikle sorunlu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde son seçenek antibiyotik olduğu düşünülecek olursa, gelişebilecek direnç potansiyeli nedeniyle bu ajanlar gerekli endikasyonlar için rezerv konumda tutulmalı, polimiksin dışında duyarlı bulunan diğer antibiyotikler tercih edilmelidir. Kolistin dışında diğer tüm antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda da monoterapiden kaçınılması gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Akalın H. Kolistin, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek2):26-8.
2. Barnett M, Bushby SR, Wilkinson S. Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins, *Br J Pharmacol Chemother* 1964;23:552-74.
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1-12.  
<http://dx.doi.org/10.1086/595011>  
PMid:19035777
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-First Informational Supplement [serial on the Internet], CLSI, Wayne, PA (2011). Available at: <http://www.clsi.org> (last accessed 1 December 2011)
5. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4503-5.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01707-09>  
PMid:20660694 PMCid:2944569
6. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intrave-



- nous colistin: a prospective evaluation, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):504-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.004>  
 PMid:16280245
7. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies, *Crit Care* 2006;10(1):R27.  
<http://dx.doi.org/10.1186/cc3995>  
 PMid:16507149 PMCID:1550802
  8. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia, *J Cyst Fibros* 2005;4(2):149-50.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2005.02.003>  
 PMid:15886070
  9. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients, *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(2):194-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005>  
 PMid:20006471
  10. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin, *BMC Infect Dis* 2005;5(1):1.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-5-1>  
 PMid:15642116 PMCID:547910
  11. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, Korbila IP, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (-) nosocomial pneumonia: a case series, *Respir Med* 2009;103(5):707-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.018>  
 PMid:19118994
  12. Giamarellou H, Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(3):117-20.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(01\)00258-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(01)00258-9)
  13. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy, Antimicrobial Therapy Inc., Hyde Park, VT (2006).
  14. Gordon NC, Png K, Wareham DW. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(12):5316-22.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00922-10>  
 PMid:20876375 PMCID:2981237
  15. Johansen HK, Moskowitz SM, Ciofu O, Pressler T, Hoiby N. Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients, *J Cyst Fibros* 2008;7(5):391-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2008.02.003>  
 PMid:18358794
  16. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity, *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):434-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.06.028>  
 PMid:19726164
  17. Ko H, Jeon M, Choo E et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin, *Nephron Clin Pract* 2011;117(3):c284-8.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000320746>  
 PMid:20847571
  18. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH et al. Polymyxin B similarities to and differences from colistin (polymyxin E), *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(6):811-21.  
<http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.5.811>  
 PMid:17914915
  19. Leong KW, Ong S, Chee HL, Lee W, Kwa AL. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy, *Int J Infect Dis* 2010;14(11):e1018-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.08.001>  
 PMid:20947404
  20. Levin AS, Barone AA, Penco J et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1008-11.  
<http://dx.doi.org/10.1086/514732>  
 PMid:10452626
  21. Li J, Turnidge J, Milne R et al. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulphonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):781-5.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.3.781-785.2001>  
 PMid:11181360 PMCID:90373
  22. Lin KH, Chuang YC, Lee SH, Yu WL. In vitro synergistic antimicrobial effect of imipenem and colistin against an isolate of multidrug-resistant *Enterobacter cloacae*, *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(4):317-22.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60049-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60049-7)
  23. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients, *Crit Care* 2003;7(5):78-83.  
<http://dx.doi.org/10.1186/cc2358>

- PMid:12974973 PMCID:270720
24. Matthaïou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study, *Crit Care Med* 2008;36(3): 807-11. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181652FAE> PMid:18431267
  25. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis, *Crit Care* 2005;9(1):53-9. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3020> PMid:15693967 PMCID:1065114
  26. Mogi T, Kita K. Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics, *Cell Mol Life Sci* 2009;66(23):3821-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-009-0129-9> PMid:19701717
  27. Newton BA. The properties and mode of action of the polymyxins, *Bacteriol Rev* 1956;20(1):14-27. PMid:13303920 PMCID:180843
  28. Peterson AA, Hancock RE, McGroarty EJ. Binding of polycationic antibiotics and polyamines to lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Bacteriol* 1985;164(3):1256-61. PMid:2999076 PMCID:219323
  29. 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. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir611> PMid:21900484
  30. Poudyal A, Howden BP, Bell JM et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *J Antimicrob Chemother* 2008;62(6):1311-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn425> PMid:18922815
  31. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(12):2645-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq360> PMid:20876621
  32. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity, *J Infect* 2011;62(2):187-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.013> PMid:21129401
  33. Roger L Nation, Jian L. Colistin in the 21st Century, *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):535-43.
  34. Souli M, Rekatsina PD, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(5):2133-5. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01271-08> PMid:19258266 PMCID:2681524
  35. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary medicines and inspections. Colistin: summary report. EMEA/MRL/016/95-Final. London, UK: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2002). Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500012961.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500012961.pdf) (last accessed 1 December 2011).
  36. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases, *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(6):537-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.007> PMid:17851050
  37. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2732-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01768-09> PMid:20368401 PMCID:2876416
  38. Walkty A, DeCorby M, Nichol K, Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG. In vitro activity of colistin (polymyxin E) against 3,480 isolates of gram-negative bacilli obtained from patients in Canadian hospitals in the CANWARD study, 2007-2008, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(11):4924-6. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00786-09> PMid:19704135 PMCID:2772319
  39. Wallace SJ, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(9):3047-51. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00103-08> PMid:18606838 PMCID:2533443