

# KOLİSTİN TOKSİSİTESİ

Ali MERT

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İSTANBUL  
doktoralimert@yahoo.com

## ÖZET

*Kolistinin (polimiksin E) 1959'da parenteral (IM) kullanılmaya başlanmasından sonra yüksek oranda nefrotoksosite ve nörotoksosite yan etkileriyle karşılaşılmıştır. Kabul edilemez toksisitesi nedeniyle ve seçenek olarak aminoglikozidlerin kullanıma girmesiyle 1975'li yıllarda geri plana düşmüştür. Kolistinin klinikte kullanılmaya başlamasından sonraki ~15 yıllık süreçteki (1959-1975) nefrotoksosite oranlarıyla (~% 30), son 15 yıllık (1995 sonrası) dönemdeki oranlar (~% 15) birbirinden farklıdır. Bu yan etkinin günümüzde geçmişe göre kabul edilebilir düzeyde olduğu düşünülmektedir. Nörotoksositeye nefrotoksiteden çok daha az (<% 7) rastlanılmaktadır. Bu yan etki çoğunlukla ilacın uzun süre alınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Nörotoksik yan etkiler genellikle hafiftir ve ilacın kesilmesiyle hemen düzelir. Bu yan etkiler yönünden kolistin emniyetli kabul edilir. Sonuç olarak kolistin genellikle iyi tolere edilmektedir ve düşünüldüğünden daha az nefrotoksik ve nörotoksiktir.*

**Anahtar sözcükler:** kolistin, nefrotoksosite, nörotoksosite

## SUMMARY

### Colistin: Toxicity

*The parenteral use of colistin (polymyxin E) has been considered to be associated with considerable nephrotoxicity and neurotoxicity following its first introduction in 1959. It has retreated into background due to its unacceptable toxicity levels and presence of aminoglycosides as alternatives. However, the toxicity level of colistin (~30 %) during its use in the first 15 years (1959-1975) after introduction is somewhat different than the level (~15 %) encountered in the last 15 years of its use (1995 to present). Today, the latter level of toxicity is considered acceptable when compared to the past. Neurotoxicity is encountered much less frequently (< 7 %) than nephrotoxicity and usually occurs following prolonged use. Neurotoxic side effects are generally mild and reversible upon cessation of treatment. Colistin is generally considered a safe drug with regard to these side effects. In conclusion, colistin is a generally well tolerated and less nephrotoxic and neurotoxic drug than expected.*

**Keywords:** colistin, nephrotoxicity, neurotoxicity

### Akut Böbrek Yetmezliği

Kolistinin nefrotoksitesini anlayabilmek için öncelikle akut böbrek yetmezliği (ABY) tanım ve terminolojisini ana hatlarıyla bilmek lazımdır<sup>(4)</sup>.

#### Tanım ve terminoloji

ABY saatler veya günler içinde gelişen böbrek fonksiyonlarındaki kayba denir. Bu durumun pratikteki karşılığı serum kreatininde yükselme ve glomerül filtrasyon hızında (GFH) azalma olmasıdır. Günümüzde ABY yerine akut böbrek hasarı teriminin kullanılması önerilse

de bu metinde hâlen yaygın olarak kullanılan ABY terimini kullanacağız. ABY'nin, klasik bir özelliği genellikle geri dönüşlü olmasıdır ve bir kaç hafta içinde düzelmesidir. Bazen kronik böbrek yetersizliği (KBY)'ne ilerleyebilir. ABY'de günlük idrar miktarı azalmış veya normal olabilir. Günlük idrar miktarının ≤400 ml olmasına oligüri, günde ≤100 ml'nin altında olmasına ise anüri denir. İdrarın hiç olmaması ise mutlak anüri olarak adlandırılır.

Geçmişten günümüze kadar ABY için 30'dan fazla değişik tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamalardan bazılarını aşağıda verilen başlıklar halinde toplayabiliriz:

1. Serum kreatinin konsantrasyonunun başlangıca göre % 25 oranında artması, veya
2. Serum kreatinin konsantrasyonunun başlangıca göre % 50 oranında artması, veya
3. Serum kreatinin konsantrasyonunun bir gün içinde 0.5 mg/dl yükselmesi, veya
4. Serum kreatinin konsantrasyonunun bir gün içinde 1 mg/dl yükselmesi, veya
5. Glomerüler filtrasyon hızının normalin yarısına inmesi, veya
6. Diyaliz gereksiniminin olması, veya
7. Böbrek yetersizliğine ait klinik belirtilerin gözlenmesi
8. ....

Son yıllarda terminolojideki karışıkları önleme ve ABY ile ilgili çalışmalarda standardizasyon sağlamak için Risk, Hasar, Yetmezlik, Kayıp, Son dönem böbrek yetmezliği (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease, -RIFLE-) sınıflaması ve Akut Böbrek Hasarı Ağı (Akut Kidney Injury Network, -AKIN-) kriterleri denilen bazı standart ölçütler oluşturulmuştur (Tablo<sup>(1)</sup>).

Her iki ölçütün de hastanedeki mortalite ve morbidite ile korele olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalara göre RIFLE sınıflaması ABY'nin ağırlığını ve onunla ilişkili mortaliteyi gösterir. Henüz RIFLE ve AKIN sınıflamalarını karşılaştıran çok sayıda çalışma yoktur ve birbirlerine göre üstünlükleri ortaya

konmamıştır.

### Epidemiyoloji ve prognoz

Yaşlılık, altta yatan KBY'nin olması, diyabetli, hipertansiyonlu ve proteinürlü olmak ABY gelişmesi için risk faktörleridir. ABY atakları, var olan böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırabilir. Özellikle yaşlı ve altta yatan KBY olan hastalarda ABY sonrası son dönem böbrek yetmezliğinin gelişebileceği gözlenmiştir. Ayrıca altta yatan kronik böbrek hastalığı olmaksızın, akut böbrek yetmezliğinin kendisinin de yeni gelişen kronik böbrek hastalığına yol açabileceği öne sürülmektedir. Sepsise bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezliğinin prognozu daha kötüdür. Septik akut böbrek yetmezliğinde daha fazla yoğun bakım ihtiyaçları olur ve tüm RIFLE kategorilerinde mortaliteleri daha da artmıştır. Güncel epidemiyolojik verilere göre ABY gittikçe daha sık rastlanan bir sorundur. Akut hasarı takiben uzun ve kısa dönemde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği dahil olmak üzere artmış morbidite ve mortaliteye neden olur.

### Sınıflama ve etyoloji

Akut böbrek yetmezliğini, oluşum mekanizmasına göre üç kısımda incelemek mümkündür. Bu sınıflama öğrenilmesi kolay olduğu kadar, uygun tedavinin planlanması için de yararlıdır.

**1-Prerenal ABY:** Bu tablo glomerül ve

**Tablo.** RIFLE ve AKIN sistemlerinin karşılaştırılması.

RIFLE evresi	RIFLE serum kreatinin artışı	RIFLE ve AKIN idrar miktarı	AKIN serum kreatinin artışı	AKIN evresi
Risk (Risk)	1.5 kat	<0.5 ml/kg/saat >6 saat	1.5 kat	1
Hasar (Injury)	>2 kat	<0.5 ml/kg/saat >12 saat	>2 kat	2
Yetmezlik (Failure)	>3 kat	<0.3 ml/kg/saat ≥12 saat veya anüri ≥12 saat	>3 kat veya >4 mg/dl ve ≥0.5 mg/dl akut artış veya akut replasman tedavisi	3
Kayıp (Loss)	>1 ay süren böbrek fonksiyon kaybı olmasıdır			
Son dönem böbrek yetmezliğidir (ESKD)	>3 ay böbrek fonksiyon kaybı olmasıdır			

tübülüs fonksiyonları normal iken böbrek kan akımının azalmasına bağlı olarak gelişir. Renal kan akımı düzeltilmez ise iskemik akut tübüler nekroza yol açabilir.

**2-Renal ABY:** Böbreğin doğrudan kendisini ilgilendiren hastalıklar sonucu gelişen ABY'dir. Akut tübüler nekroz (son yıllarda akut tübüler hasar terimi daha sık olarak kullanılmaktadır) en sık nedendir. Antimikrobiyaller interstisyel nefrit ve akut tübüler nekroza yol açabilir.

**3-Postrenal ABY:** Üriner toplayıcı sistemin tıkanması sonucu gelişir. Postrenal ABY riski en yüksek olan hastalar prostat hipertrofisi veya ürolojik kanseri olan yaşlı erkeklerdir. Kadında pelvis cerrahisi, ışınlaması ya da malignite (jinekolojik onkoloji) yok ise tam üriner yol obstrüksiyonuna pek rastlanmaz.

Hastanede yatan hastalarda en sık ABY nedenleri olarak sırasıyla akut tübüler nekroz, prerenal nedenler ve postrenal nedenler yer alır.

### **Biyomarkerler**

ABY tanısında en sık başvuru serum kreatinin düzeyi tübüler hasar başladıktan sonra günlerce artmayabilir. Kreatinin glomerüler filtrasyon göstergesidir. Ancak renal tübüler hasar sonucu gelişen akut böbrek yetmezliğinin tanısı için optimal bir gösterge değildir.

Bir çok aday biyomarker hâlen araştırma safhasındadırlar. Günümüzde bunların hiçbiri rutin klinik uygulamada yer almamaktadır.

### **Akut böbrek yetmezliğine yaklaşım ve teşhis**

Böbrek yetmezliği olan hastaya yaklaşımda ilk hedef akut ile kronik yetmezliğin ayırımı olmalıdır. Sonrasında postrenal etyoloji olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastanın hidrasyon durumu değerlendirilmelidir. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre acil diyaliz endikasyonu olup olmadığına da karar verilmelidir. Anamnezin yanı sıra, ultrasonografide böbrek boyutlarının normal olması, aneminin veya metabolik kemik hastalığı bulgularının olmaması ile akut böbrek yetmezliği kronik böbrek yetmezliğinden ayırt edilebilir. Ancak diyabet ve amiloidoza bağlı KBY'de böbrek boyutları normal olabilir. Uzamış ABY'de de anemi görülebi-

li. İdrar analizi hastanın fizik muayenesinin bir parçası olarak görülmeli ve ABY olan tüm hastalarda yapılmalıdır.

### **Kolistin Nefrotoksitesisi**

Kolistin, polimiksin grubu polipeptid antibiyotiklerdendir ve 1940'da keşfedilmiştir. Gram negatif çomaklara çok etkili olan ilk antibiyotikler arasında yer almaktadır. Polimiksin E (kolistin) ve polimiksin B bu grubun ana antibiyotikleridir. Sadece bu ikisi klinikte kullanılmaktadır. Kolistimetat sodyum bir prodrogdur ve sıvıda spontan hidrolize olur; aktif form olan kolistine dönüşür. IV, IM, intratekal/intraventriküler verilir. IM (emilimi değişken) klinikte ender kullanılır. Günlük doz değişkendir ve 240-720 mg arasında olmak üzere 2 veya 4 doza bölünmüş olarak verilebilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) geçişi kötüdür ve ~% 5'dir (% 0-67). Literatürde intratekal/intraventriküler verilen dozlar günde 3.2-40 mg arasında değişmektedir. Farmakokinetik çalışmalarda 4.8 mg günlük kolistimetat sodyum intraventriküler verildiğinde 2.2 mg/L BOS düzeyi oluşturmada, her 12 saatte bir 2.4 veya 4.8 mg verildiğinde ise >5 mg/L (hedef MİK >2 mg/L) BOS düzeyi oluşturmaktadır<sup>(6)</sup>.

Kolistinin (polimiksin E) 1959'da parenteral (IM) kullanılmaya başlanmasından sonra yüksek oranda nefrotoksitesite ve nörotoksitesite yan etkileriyle karşılaşılmıştır. Kabul edilemez toksisitesi nedeniyle ve seçenek olarak aminoglikozidlerin kullanıma girmesiyle 1975'li yıllarda geri plana düşmüştür. Kolistinin klinikte kullanılmaya başlamasından sonraki ~15 yıllık süreçteki (1959-1975) nefrotoksitesite oranlarıyla, son 15 yıllık (>1995 sonrası) dönemdeki oranlar birbirinden farklıdır<sup>(2,6)</sup>. Bu yan etkinin günümüzde geçmişe göre kabul edilebilir düzeyde olduğu düşünülmektedir.

Falagas ve Kasiakou<sup>(2)</sup> kolistimetat sodyum toksisitesi ile ilişkili eski ve yeni çalışmalardan oluşan sistemik bir literatür derlemesi yapmışlardır. Kolistimetat sodyum 1975 öncesi çoğunlukla IM ve günümüze göre yüksek dozlarda kullanılmıştır; nefrotoksitesite oranı ise ~% 30 (% 20-50) olarak saptanmıştır. Son 15 yıllık dönemdeki çalışmalarda ise nefrotoksitesite oranı ~% 15 (% 6-55) dolaylarındadır<sup>(2,6)</sup>.

Çalışmalar arasında nefrotoksisite oranlarında bu boyutta rastlanılan farklılıkların ana nedeni böbrek yetersizliği için farklı ölçütlerin (tanımlamaların) alınmasıdır. ABY tanısı için ortak bir kriter alınmamıştır. Bu son derece önemlidir. Günümüzde ABY sınıflamasında RIFLE kriterlerini kullanabiliriz<sup>(1)</sup>. Kolistin eski bir ilaçtır. Bu nedenle farmakokinetiği, farmakodinamiği ve toksisitesi hakkında bilgi yetersizdir<sup>(3)</sup>. Bu nedenle kolistin dozu üretici firmanın önerileri doğrultusunda verilmektedir. Doz birliği için daha çok bilgiye gereksinim vardır. Klinik kullanımından bu yana küresel kabul edilmiş standart bir doz uygulaması yoktur. Bu durum geçmişte dozların fazla verilmesine yol açmış olabilir. Günümüzde ~12,500 IU = 1 mg'a karşılık geldiği kabul edilmektedir (2 MU=160 mg kolistimetat sodyum=60 mg kolistin baz) (2.67 mg kolistimetat sodyum=1 mg kolistin baz). Kronik böbrek hastalığı olmayanlarda IV kolistimetat sodyumun günde 160 mg x 3 dozunda verilmesinin günümüzde güvenli olduğu bilinmektedir. Diğer bir risk faktörü ise, diğer nefrotoksik ilaçların birlikte verilmesidir. Geçmişte toksisite nedeniye kolistin yerine tercih edilen aminoglikozidlerden, günümüzde daha az nefrotoksik olduğu anlaşılmıştır. Yağun bakım hastalarında da iyi tolere edilmektedir. Aminoglikozidlerle birlikte verilmesi önerilmez<sup>(2,6)</sup>. Çalışmaların çoğunda nefrotoksisite zamanı rapor edilmiştir. Rapor edilen çalışmaların çoğunda nefrotoksisitenin ilk hafta içinde geliştiği bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. İlaç kesildikten sonraki 1-3 ay içinde ABY'nin ~% 90 oranında düzeldiği görülmüştür. IV kolistine inhalasyonla verilen kolistin ek nefrotoksisite oluşturmamaktadır. MDR *Acinetobacter baumannii* MSS infeksiyonlarında kolistinin monoterapisi sadece intratekal/intraventriküler verilmesiyle yüksek oranda klinik iyileşmeler elde edilebilmektedir. Bu yolla kullanıldığında konvülsiyon ve kimyasal ventrikülit yapılabilmektedir. Kolistini >14 gün alanlarda nefrotoksisite olasılığı ~4 kat artmaktadır. Nefrotoksisitesi çoğunlukla reversibldir ve genellikle böbrek fonksiyonları 1 ay içinde normale döner.

### Mekanizma

Polimiksinlerin toksisitesi yapısında bulu-

nan D-amino asit ve yağ asitleri ile ilişkili olabilir. Bu ilacın nefrotoksisitesi aminoglikozidlere benzemektedir. Her iki grup ilaç da proksimal tübülüsler etki etmektedir. Proksimal tübülüs hücreleri tarafından alınır ve hücre içinde yoğunlaşırlar. Bu iki grup ilacın hücre içine alınmasında membranda bulunan megalin maddesinin önemi büyüktür. Sitoplazmik membran permeabilitesi artmakta ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesi gerçekleşmekte ve hücreler şişip lizise uğramaktadır. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir. Kolistin nefrotoksisitesinde glomerüller sağlamdır.

### Klinik bulgular

Serum kreatininde artma, GFR'de düşme ve idrarda patolojik bulgular (glikozüri, proteinüri, hematüri, silindirüri, oligüri)'dir. Ayrıca akut tübüler nekroz da gelişebilir.

### Risk faktörleri

Kolistimetat sodyumun nefrotoksisitesi polimiksin B'den daha azdır. Çocuklarda kilo başına verilmesi nedeniyle daha az toksisite görülmektedir.

Nefrotoksisite olasılığını arttıran durumlar:

1. Nefrotoksik ilaçlar (diüretikler, aminoglikozidler, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar).
2. Geriatrik yaş gurubu (>65 Y)
3. Hipoalbuminemi
4. Kontrast madde
5. Dehidratasyon
6. Diyabetes mellitus
7. KBY'nin olması
8. Paraproteinemiler.

### Tedavi

Toksisite durumunda ilacın erkenden kesilmesi çok önemlidir. İlacın renal klirensini arttırarak serum düzeyini düşürmek için mannitolla diürez de önerilebilir. Aldığı-çıkardığı ve sıvı-elektrolit dengesi izlenmelidir. İlacın diyaliz ile (hemo veya periton) uzaklaştırılabilirliği netleştirilememiştir. "Exchance" transfüzyonla uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle nefrotoksisite ile uğraşılması yeterlidir.

### Kolistin nörotoksitesisi

Nörotoksisiteye nefrotoksisiteden çok daha az (<% 7) rastlanılmaktadır. Bu yan etki çoğunlukla uzun süre alınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Nörotoksik yan etkiler genellikle hafiftir ve ilacın kesilmesiyle hemen düzelir. Nörotoksik yan etkiler yönünden kolistin emniyetli kabul edilir.

Nörolojik toksisiteler arasında sersemlik, halsizlik, fasiyal ve periferik parestezi, vertigo, görme bozukluğu, parsiyel sağırılık, konfüzyon, halüsinasyonlar, ataksi ve konvülsiyon vardır. Nöromüsküler blokajın bir komplikasyonu olan apne ve solunum yetmezliği IV kolistimetat sodyumdan sonra bildirilmemiştir. İnhalasyonla verilmesi sonucu bronkospazm ve hipersensitivite pnömonisinden ender olarak söz edilse de son yıllarda yapılan çalışmalarda bu yan etkiden söz edilmemektedir. Daha az sıklıkla da psikoz, koma, konvülsiyon, pitozis, diplopi, arefleksi, disfaji ve disfoni de görülebilir. En sık gözlenen yan etki parestezi (~% 30) olarak bildirilmiştir. Çoğu hastada toksisite ilk dört günde gözlenir ve kadınlarda daha sıktır, fakat yaşla artış gözlenmez. 1999 yılından beri rapor edilen altı seride, 230 hastanın sadece ikisinde kolistin ile ilişkili olduğu düşünülen nörotoksisite bildirilmiş ve bunlar da ilacın bırakılmasıyla düzelmiştir<sup>(6)</sup>. Liyofilize halde bulunan kolistimetat sodyum sulandırıldığında konsantrasyona bağımlı olarak hızla aktif olan kolistine dönüşür. Kolistin kolistimetat sodyumdan daha toksiktir. Bu nedenle intratekal/intaventriküler verileceğinde sulandırıldıktan sonra hemen verilmelidir.

### Kolistinin diğer yan etkileri

Hipersensitivite reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker ve ateş) hastaların % 2'sinde gözlenmektedir. Kolistinin inhalasyonla kullanımı sonucu da bronkospazm gözlenebilir<sup>(6)</sup>. Bu yan etki inhalasyondan önce beta-2 mimetiklerin inhalasyonu ile önlenir.

Sonuç olarak kolistin genellikle iyi tolere edilmektedir ve düşünüldüğünden daha az nefrotoksik ve nörotoksiktir.

### KAYNAKLAR

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.  
<http://dx.doi.org/10.1186/cc2872>  
PMid:15312219 PMCID:522841
2. 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
3. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.12.1279>  
PMid:21114395
4. Seyahi N. Akut böbrek yetersizliği, "Altıparmak MR (ed). İç Hastalıklarında Aciller Simpozyum" kitabında s.223-38, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri No 79, İstanbul (2010).
5. Wahby K, Chopra T, Chandrasekar P. Intravenous and inhalational colistin-induced respiratory failure, *Clin Infect Dis* 2010;50(6):e38-40.  
<http://dx.doi.org/10.1086/650582>  
PMid:20146630
6. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic, *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):18-29.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03734.x>  
PMid:22168320

*Genel Oturum 2 sunuları*

**İKİ KONFERANS**

Yöneten: **Volkan KORTEN**

- Antimikrobiyal tedavi rehberleri  
**H.Erdal AKALIN**
- The invasion by carbapenemase-producing  
*Enterobacteriaceae*  
**Patrice NORDMANN**