

## İLK DOZ KOLİSTİN TEDAVİSİNİ TAKİBEN GELİŞEN TOKSİSİTE: KOLİSTİN NE KADAR GÜVENLİ?\*

Cansu BULUT, Tansu YAMAZHAN, Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN, Hüsnü PULLUKÇU,  
Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

### ÖZET

Hastane kökenli dirençli Gram negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle son yıllarda insidansı giderek artan karbapenem dirençli Enterobacteriaceae ailesine ait etkenler tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu infeksiyonlarda kolistin ile yapılan kombinasyonlu antibiyotik tedavileri tercih edilmektedir. Ancak kolistin mevcut nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri hem kullanımını hem de tedavinin devamını zorlaştırmaktadır. Bu yazıda idrar kültüründe karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae üremesi nedeniyle kolistin kullanımının ilk dozu sonrasında nefrotoksik ve nörotoksik yan etkiler gelişen bir olgu sunulmuştur. İlk dozu takiben yoğun yan etki gelişen bu olgu, kolistin kullanımı sırasında yakın takibin önemini vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal direnç, Enterobacteriaceae, karbapenem, Klebsiella pneumoniae, kolistin, nefrotoksosite, nörotoksosite, polimiksin

### SUMMARY

#### Toxicity Following First Dose of Colistin Treatment: How Safe is Colistin Usage?

The incidence of hospital-acquired infections caused by resistant Gram negative bacteria is increasing. Increasing number of carbapenem resistant pathogens in the Enterobacteriaceae family limits the treatment options especially in recent years. The antibiotic combinations with colistin are opted for the treatment of these infections. However, existing nephrotoxic and neurotoxic adverse effects of colistin complicate the use of the treatment as well as the continuity of it. In this report, a case with nephrotoxic and neurotoxic side effects after the first dose of colistin usage due to growth of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae from urine culture was presented. This case with intense colistin side effects after the first dose was presented to emphasize the importance of close monitoring during treatment.

**Keywords:** antimicrobial resistance, colistin, Enterobacteriaceae, carbapenem, Klebsiella pneumoniae, nephrotoxicity, neurotoxicity, polymyxin

### GİRİŞ

Hastane kaynaklı infeksiyonlar ve bu infeksiyonlara neden olan Gram negatif bakterilerin sıklığı giderek artmaktadır. Bu infeksiyonlarda yaşanan en büyük problem çoklu antibiyotik direnci nedeniyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bunun sonucunda morbidite ve mortalitenin artmasıdır<sup>(13)</sup>. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki yetersizlik, eski antibiyotik-

lerin yeniden gündeme gelmesini sağlamıştır.

Polimiksin grubu antibiyotikler *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz üreten enterik bakterilerin neden olduğu dirençli Gram negatif infeksiyonların tedavisinde zorunlu olarak tercih edilen ilaçlar arasındadır. Bu gruba dahil olan kolistin, bakterilerde sitoplazmik membran yapısını bozarak etki gösteren dar spektrumlu bir ilaç olup, 1947 yılında kullanıma girmiş ancak 1970'li

**İletişim adresi:** Cansu Bulut, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
GSM: (0535) 826 39 99

e-posta: cansu.bulut@ege.edu.tr

Alındığı tarih: 29.03.2016, Yayına kabul: 11.07.2016

\*İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı'nda sunulmuştur. Poster No:107 (24-27 Mart 2016, Ankara)

yıllarda toksik etkisi nedeniyle klinik kullanımdan kalkmış ve yerini yeni geliştirilen antibiyotiklere bırakmıştır<sup>(9)</sup>. Ancak 1990'lı yılların sonunda hastane infeksiyonu etkenlerinden karbapenamaz salgılayan kökenlerin saptanması ile birlikte mevcut nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerine rağmen kolistin içeren antibiyotik kombinasyonlarının kullanımını yeniden gündeme gelmiştir. CDC'nin (Centers for Disease Control and Prevention) raporlarına göre 2001-2011 yılları arasında karbapenam dirençli *Enterobacteriaceae* oranı % 1'den % 4'e, karbapenam dirençli *Klebsiella*'ların oranı ise % 2'den % 10'a yükselmiştir<sup>(4)</sup>.

Direnç oranlarındaki artış nedeniyle kolistin içeren kombinasyon tedavileri güçlü bir alternatif haline gelmiştir ancak, bilinen yan etkileri nedeniyle kullanımı ve tedavi devamlılığındaki zorluklar devam etmektedir. Bu yazıda üriner sistem infeksiyonu nedeniyle takip edilen ve idrar kültüründe karbapenemlere dirençli, kolistine duyarlı *Klebsiella pneumoniae* üremesi sonrasında kolistin verilen ve ilk dozdan sonra yoğun nefrotoksisite ve nörotoksisite gelişen bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

Hipertansiyon dışında ek hastalığı olmayan 74 yaşında erkek hasta iki ay önce hematüri şikayeti ile üroloji bölümüne başvurmuş; transüretral mesane rezeksiyonu (TUR-M) sonrası patoloji ve görüntüleme sonuçlarıyla non-metastatik mesane tümörü tanısı almıştır. İşlemden altı gün sonra ateş yüksekliği gelişen hastanın tetkiklerinde lökosit  $16.57 \times 10^6$ /mL (% 93.6 nötrofil), C-reaktif protein 13.57 mg/dL (>0.5 mg/dl), üre 68 mg/dL, kreatinin 1.83 mg/dL olarak saptanmıştır. İdrar direkt bakısında >1000 lökosit/mm<sup>3</sup> görülmüş ve kantitatif olarak % 5 koyun kanlı agar ve Eosin-Metilen Blue (EMB) agara ekilen kültürde üreyen *Klebsiella pneumoniae* VITEK MS otomatize sistemiyle çalışılarak tanımlanmıştır. İzole edilen kökenin antibiyotik duyarlılığı VITEK 2 otomatize sistem ile çalışılmış ve bu sonuçlarla E-test ile doğrulanmıştır. İzole edilen köken ampisilin, seftriakson, ertapenem, meropenem, siprofloksasin, nitrofu-

rantoin dirençli, kolistin duyarlı bulunmuştur<sup>(1)</sup>. Hastaya kolistin 150 mg 2x1/2 ve imipenem 250 mg 4x1 olarak tedavi (kreatinin klirensi 35.83 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) başlanmıştır. Hastanın takibinde klinik ve mikrobiyolojik yanıt (kontrol idrar tetkikinde piyüri saptanmamış ve kültüründe üreme olmamıştır) sağlanması üzerine tedavi 14 güne tamamlanıp taburcu edilmiştir. Taburculuktan bir ay sonra, ürolojik cerrahi girişim yapılması planlanan hastanın girişim öncesinde idrar direkt bakısında >1000 lökosit/mm<sup>3</sup> görülmüş ve belirtilen yöntemlerle çalışılan kültürde *K.pneumoniae* üremiştir. Antibiyotik duyarlılığı çalışılan köken ampisilin, seftriakson, ertapenem, meropenem, siprofloksasin, nitrofurantoin dirençli, kolistin duyarlı bulunmuştur<sup>(1)</sup>. Yakınması olmayan hasta, işlem öncesinde idrarın steril hale getirilmesi amacıyla tedavi verilmek üzere servisimize yatırılmıştır. Fizik muayenede hastanın bilincinin açık, koopere ve oryante olduğu gözlenmiş; arteriyel tansiyon 120/70 mmHg, kardiyak nabız 85/dakika, vücut sıcaklığı 36.7°C olarak belirlenmiştir. Sistemik muayenesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Hemogramda lökosit  $9.72 \times 10^6$ /mL (% 79.8 nötrofil), C-reaktif protein 0.25 mg/dL, üre 51 mg/dL kreatinin 1.27 mg/dL bulunmuştur. Kolistin 150 mg 1x2 yükleme, 2x1 idame ve ertapenem 1g 1x1 (kreatinin klirensi 55.29 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) şeklinde tedavisi düzenlenmiştir. Hasta, yükleme dozundan sekiz saat sonra baş dönmesi, ağız ve baş çevresinde uyuşma, sıkıntı hissi şikayetleri bildirmiştir. Vital bulguları stabil, kan şekeri ve EKG normal olarak değerlendirilmiştir. İkinci dozdan sonra baş dönmesi yakınması artan hastaya, acil kraniyal tomografi çekilmiş ve nöroloji tarafından değerlendirilmiştir. Çekilen kraniyal tomografide kraniyal patoloji saptanmayan hastanın bu yakınmalarının kolistin kullanımı sonrası başlaması nedeniyle olası ilaç yan etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Kolistin tedavisi üçüncü günde kesilmiş, ertapenem ile tedaviye devam edilmiştir. Hastanın rutin biyokimya testlerinde kreatinin: 5.5 mg/dL'ye yükselmiştir. Arteriyel kan gazında pH 7.4, pCO<sub>2</sub> 28.9 mmHg, pO<sub>2</sub> 82.4 mmHg, HCO<sub>3</sub> 17.4 mmol/L, sO<sub>2</sub> % 93.4, laktat: 0.81 mmol/L olarak görülmüştür. İzlemede hipotansif seyreden hastanın istenen konsültasyonlar sonucu,

hidrasyon ve kan gazı takibi önerilmiştir. Arteriyel tansiyonu hidrasyon tedavisi ile düzelen hastanın takibin ikinci gününde böbrek fonksiyon testlerinde gerileme izlenmiştir. İlacın kesilmesinden dört gün sonra nörolojik yan etkileri gerileyen ve kontrol idrar kültürlerinde üreme olmayan hasta taburcu edilmiştir. On beş gün sonra poliklinik kontrolüne gelen hastanın fizik bakı ve laboratuvar sonuçlarında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

## TARTIŞMA

Çoklu antibiyotik dirençli Gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlar ciddi bir global tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'ların neden olduğu infeksiyonlar artmakta ve ciddi mortaliteye neden olmaktadır<sup>(2)</sup>. Bu artışa rağmen yeni antibiyotik seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Polimiksin, fosfomisin ve aminoglikozidler kullanılabilen antibiyotikler olmalarına rağmen yan etkileri ya da uygulama zorlukları nedeniyle çoğunlukla tercih edilmemektedirler. Karbapenem dirençli *Klebsiella* spp. saptanan olgularda kolistin içeren antibiyotik kombinasyonları, yan etkilerine rağmen ön plana çıkmaktadır. Kolistin, Gram negatif bakterilerin dış duvarında bulunan lipopolisakkaritlere ve fosfolipitlere bağlanır ve dış membranda bozulma ve permeabilite artışı sonucu bakterinin ölümüne neden olarak bakterisidal etki gösterir. Kolistin aynı zamanda lipopolisakkaridin lipit A kısmına bağlanarak bakterilerdeki endotoksin etkisini de bloke eder. Post-antibiyotik etkisine sahip olan kolistin dozu ve doz aralığı hakkında kesin bir fikir birliği yoktur. Bildirilen intravenöz ve intramusküler kolistin dozları üreticilere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde kullanılan formunda diyalize girmeyen tüm hastalarda kreatinin klirensinden bağımsız 5 mg/kg maksimum 300 mg olacak şekilde yükleme dozu önerilmektedir<sup>(16)</sup>. Yükleme dozunun faydalı olup olmayacağı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hastalığın ciddiyetine göre renal fonksiyonu normal olanlarda 2.5-5 mg/kg/gün 2-4 eşit dozda iv infüzyon ile verilebilir<sup>(5)</sup>. Ancak günlük doz 300 mg'ı aşma-

malıdır. Renal toksisite gelişimini engellemek için renal yetmezliği olanlarda doz ayarı yapılmalıdır<sup>(6)</sup>.

En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Yan etkilerinin ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Nefrotoksisiteden kolistin böbrek atılımı sırasında tübüler reabsorpsiyona uğrayarak konsantrasyonunun artışı sorumlu tutulmaktadır<sup>(14)</sup>. Kolistin kullanımına bağlı böbrekteki hasar, en sık proksimal tübül epitelinde görülmektedir. Kolistin proksimal tübül hücreleri tarafından alınır ve hücre içinde yoğunlaşır. Sitoplazmik membran permeabilitesi artar ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesiyle hücreler şişip lizise uğrar. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir. Kolistin nefrotoksitesinde glomerüller sağlamdır<sup>(8)</sup>.

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 2012'de bildirilen bir çalışmada 129 kolistin tedavisi alan hastanın % 48.1'inde nefrotoksisite geliştiği, toksik etkilerin ilk bir haftada veya ilk 1500 mg doz alındığında ortaya çıktığı ve 65 yaş üstü hastalarda bu riskin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir<sup>(12)</sup>. Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yapılmış bir başka çalışmada kolistin tedavisi verilen 133 hastanın % 28.6'sında nefrotoksisite geliştiği ve bunun tedavinin ilk beş gününde geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada da yaş önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Eşlik eden diabetes mellitus ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı ve tedavi öncesinde serum kreatinin düzeyi toksisite gelişen ve gelişmeyen gruplarda karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur<sup>(7)</sup> ( $p < 0.05$ ). Kolistin tedavisi ile ilişkili akut böbrek yetmezliği gelişiminin değerlendirildiği ve 82 hastanın dahil edildiği bir çalışmada en önemli risk faktörleri olarak yaş, APACHE II skoru yüksekliği, "Sepsis-related organ failure assessment" (SOFA) skoru yüksekliği ve bazal renal bozukluk bulunmuştur<sup>(3)</sup>. Hastamızda ileri yaş dışında başka risk faktörü bulunmamaktadır.

Brezilya'da yapılmış çok merkezli prospektif kohort çalışmasında kolistin tedavisi alan 81 hasta değerlendirilmiş ve nefrotoksisite gelişim oranı % 38.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kolistin tedavisi, renal yetmezlik gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir<sup>(11)</sup>.

Kolistin tedavisi sonrasında gelişen nefrotoksisiteyi araştıran birçok çalışma bulunsa da, kolistin ilişkili nörotoksisiteyle ilgili fazla yayın bulunmamaktadır. Kolistin nörotoksitesine nefrotoksiteden çok daha az (< % 7) rastlanılmaktadır. Mevcut yayınlarda bu yan etkinin çoğunlukla uzun süre alınmasıyla ortaya çıktığı, nörotoksik yan etkilerin genellikle hafif olarak izlendiği ve tedavi kesildikten sonra düzeldiği belirtilmektedir<sup>(8)</sup>. Nörotoksisiteye bağlı olarak baş dönmesi, halsizlik, fasiyal ve periferal parestezi, vertigo, görme bozuklukları, konfüzyon, ataksi, respiratuar yetmezlik ve apneye gidebilecek nöromusküler blokaj görülebildiği bildirilmektedir. Kolistinin ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda kolistine bağlı nörotoksisite insidansının % 7 olduğu ve parestезinin en sık rastlanan bulgu olduğu bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. 1999 yılından beri rapor edilen altı seride, 230 hastanın sadece ikisinde kolistin ile ilişkili olduğu düşünülen nörotoksisite bildirilmiş ve bunlar da ilacın bırakılmasıyla düzelmiştir. Fakat bu hastaların büyük bir çoğunluğu sedatize edildiği için ortaya çıkan nörolojik yan etkilerinin değerlendirilmesinin suboptimal olabileceği bilinmelidir<sup>(15)</sup>. Amerika’da yapılmış olan kistik fibrozis tanılı 31 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada kolistin kullanımıyla birlikte 16 hastada oral ve perioral parestezi, beş hastada baş ağrısı, beş hastada alt ekstremitte zayıflığı geliştiği ve bu nörolojik yan etkilerin hepsinin tedavinin sonlandırılmasıyla düzeldiği belirtilmiştir<sup>(10)</sup>. Literatürde nörolojik yan etkilerin ilaç kesildikten sonra düzeleceği belirtilse de düzelleme süresi hakkında net bilgi bulunmamaktadır. Bizim hastamızda nörolojik yan etkiler dört günde gerilemiştir. Hastamızda ilk uygulamada nörolojik yan etkilerinin görülme-yip, ikinci uygulama esnasında karşımıza çıkması ilaç yan etkilerinde görülebilen bir durumdur.

Bu olgu, daha önce kolistin kullanımı sırasında yan etki gelişmeyen, ancak tekrar kolistin kullanımı sonrasında yüklenme dozunu takiben hem nefrotoksisite hem de nörotoksisite ile karşılaşılması açısından ilginç bulunmuştur. Çoklu dirençli Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde etkin bir antibiyotik olmasına rağmen kolistin kullanımının her hastada güvenli olmadığı bilinmeli ve yan etkiler açısından yakın takibin gerekli olduğu unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. CLSI Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th Informational Supplement M100-S21. CLSI, Wayne, PA: (2011).
2. Cui L, Zhao J, Lu J. Molecular characteristics of extended spectrum  $\beta$ -lactamase and carbapenemase genes carried by carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in a Chinese university hospital, *Turk J Med Sci* 2015;45(6):1321-8. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-1407-62>
3. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill Patients: a step toward a better renal care? a prospective cohort study, *Clin Infect Dis* 2015; 61(12):1771-7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ717>
4. Jacob JT, Klein E, Laxminarayan R et al. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(9):165.
5. Karahasanoğlu FB, Turgut H. Polimiksiner etki mekanizması, Kurt H, Gündeş S, Geyik MF Enfeksiyon Hastalıkları kitabında s.109-11, Nobel Tıp Kitapevleri No.15710, İstanbul (2013).
6. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy, *Ann Intern Med* 1970;72(6):857-68. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-72-6-857>
7. Köksal İ, Kaya S, Gençlioğlu E, Yılmaz G. İntravenöz kolistin kullanımıyla ilişkili olarak gelişen nefrotoksisite, 6.Tepecik Enfeksiyon Günleri, Poster no.17, Muğla (2015).
8. Mert A. Kolistin toksisitesi, *ANKEM Derg* 2012; 26(Ek 2):22-6.
9. Öncül O. Kolistin: endikasyon ve klinik kullanımı, *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):12-8.
10. Reed MD, Stern RC, O’Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis, *J Clin Pharmacol* 2001;41(6):645-54. <http://dx.doi.org/10.1177/00912700122010537>
11. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV et al. Renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B: a multicenter prospective cohort study, *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(4):2443-9. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02634-15>
12. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity, *Jpn J Infect Dis* 2015; 68(4):318-20. <http://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2014.223>

13. Usluer G. 21.Yüzyılda hastane enfeksiyonları: neredeyiz? *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Sayısı* 2010;3(1):1-4.
14. Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives, *Curr Opin Microbiol* 2010;13(5):574-81.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.09.002>
15. 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>
16. Yemişen M, Özaras R. Kolistin, *Flora* 2011;16(Ek 3):15-26.