

KOLİSTİN

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Görükle, BURSA
halis@uludag.edu.tr

ÖZET

Kolistin, Bacillus polymyxa subspecies colistinus Koyama tarafından sentez edilir. 1950-1980 arası kullanılmış ve 1980'lerde nefrotoksitesi nedeniyle kullanımı oldukça azalmış ve sadece kistik fibroz hastalarında çoklu dirençli Gram negatif basillerle oluşan akciğer infeksiyonları ile sınırlanmıştır. Acinetobacter baumannii ve Pseudomonas aeruginosa gibi çoklu dirençli Gram negatif basillerin ortaya çıkması ile tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Etkisi; hücre membranı üzerine, konsantrasyona bağımlı ve bakterisittir. En önemli yan etkisi nefrotoksitesidir.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii, kolistin, Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

Colistin

Colistin was synthesized by Bacillus subspecies colistinus Koyama. Colistin was used between 1950-1980 and subsequently the use of intravenous colistin was restricted for the treatment of lung infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis due to high nephrotoxicity. Recently, use of colistin was initiated again after the emergence of multidrug-resistant gram-negative bacilli such as Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Antimicrobial activity of colistin is concentration-dependent, bactericidal and the target is the bacterial cell membrane. The most common adverse effect is nephrotoxicity.

Keywords: *Acinetobacter baumannii, colistin, Pseudomonas aeruginosa*

Polimiksinler kimyasal olarak 5 farklı birleşimi içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir ve bu grup 1947 yılında bulunmuştur. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır. Kolistin, *Bacillus polymyxa subspecies colistinus Koyama* tarafından ribozom dışı sentez edilir. 1950-1980 arası kullanılmış ve 1980'lerde nefrotoksitesi nedeniyle kullanımı oldukça azalmış ve 2000'li yıllara gelinceye kadar sadece kistik fibroz hastalarında çoklu dirençli Gram negatif basillerle oluşan akciğer infeksiyonları ile sınırlanmıştır.

Ticari olarak kolistinin 2 formu mevcuttur. Bu formlar kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum (diğer isimleri; kolistin metansülfat, pentasodyum kolistimetansülfat veya kolistin sülfonil metat)'dur ve kolistimetat sodyum kolistin sülfata göre daha az etkili ve daha az toksiktir. Kolistin sülfat barsak dekontaminasyonu için, oral ve bakteriyel cilt infeksiyonları için topikal olarak kullanılır. Kolistimetat sodyumun paren-

teral kullanım için ticari formu mevcuttur ve intravenöz, intramüsküler ve nebulizasyon şeklinde uygulanabilir⁽³⁾.

Polimiksin B'nin kolistinden bir aminoasit farklılığı mevcuttur. Kolistimetat kolistinden hazırlanır ve in-vitro ve in-vivo olarak stabil değildir ve kolistin plazmada kolistimetata göre daha stabildir⁽¹⁶⁾.

Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik bir peptid olan kolistin ile Gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki anyonik lipopolisakkarid molekülleri elektrostatik ilişkiye girerler ve hücre membranında düzenliliğe yol açarlar. Kolistin, lipopolisakkarid (LPS) moleküllerini stabil halde tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirerek dış membranda bozulmaya ve oluşan permeabilite bozukluğu bakterinin ölümüne neden olur. Kolistinin antibakteriyel etkisine ek olarak anti-endotoksin aktivitesi de vardır ve LPS'yi nötralize eder. Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum

konsantrasyona bağımlı olarak etki göstermektedirler⁽³⁾.

Kolistimetatın önemli bir kısmı böbrekler yolu ile atılır ve bir kısmı da hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür. Veriliştikten sonraki ilk 24 saat içinde % 60 oranında idrar ile değişmeden atıldığı saptanmıştır. Kolistin klirensi böbrek dışı yollar ile olmakla birlikte tam olarak aydınlatılamamıştır^(3,16).

Kolistimetat veya kolistinin dokulara dağılımı konusundaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Beyin omurilik sıvısına serum düzeylerinin % 25'i oranında geçtiği gösterilmiştir. Kolistin metansülfatın dağılım hacmi değerleri plazma dışına yaygın olarak dağılmadığını desteklemektedir. Doku dağılımının iyi olmaması moleküler ağırlığının büyüklüğüne ve polaritesine bağlı olabilir^(12,15,16).

Kolistin; *Acinetobacter* türleri, *P.aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Citrobacter* türleri, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii* ve *Haemophilus influenzae*'ya karşı bakterisidal etki gösterir. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına da etkili olduğu gösterilmiştir. Gram negatif bakterilerde mutasyon ya da adaptasyon yolu ile bu antibiyotiğe karşı direnç geliştirmektedir⁽³⁾.

Son yıllarda çoklu dirençli *A.baumannii*, *P.aeruginosa* veya *Klebsiella pneumoniae* bakterilerinin neden olduğu infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* infeksiyonlarında kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmıştır.

Çoklu dirençli *P.aeruginosa* veya *A.baumannii*'nin neden olduğu nozokomiyal pnömonilerde kolistine klinik yanıt oranları % 25-73.3 arasında değişmektedir. Yine aynı bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarında klinik yanıt oranları % 66-88 arasında değişmektedir. Kan dolaşımı infeksiyonlarında daha etkili görünmektedir. Genellikle yapılan çalışmalarda kolistinin tek başına kullanılmadığı ve mutlaka başka bir antibiyotik ile kombine olarak kullanıldığı da göz önünde bulundurulmalıdır^(5,7,14,17,18).

Özellikle ventilatörle ilişkili pnömonilerde

intravenöz tedaviye ek olarak inhalasyon yolu ile de verilebilir^(13,19).

Elimizdeki kanıtlar kısıtlı olmasına karşın, Gram negatif bakterilerin neden olduğu menenjitlerde intravenöz antimikrobik tedaviye ek olarak intraventriküler/intratekal verilmesi etkili olabilir⁽¹⁾.

En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksisite eski çalışmalarda daha sık bildirilmesine karşın, yeni çalışmalarda daha az bildirilmektedir. Yeni çalışmalarda nöromüsküler blok ve apne bildirilmemiştir^(2,4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde üretici firma (Parkedale Pharmaceuticals Inc.) böbrek fonksiyonları normal hastalar için 2.5-5 mg/kg/gün, 2-4 eşit dozda ve intravenöz olarak kullanılmasını önermektedir. Bu firmanın şişeleri içinde 150 mg kolistin baz bulunmaktadır ve bu yaklaşık 400 mg kolistimetat sodyuma eşdeğerdir. İngiltere'de (Alpharma A/S-Copenhagen, Denmark) eğer hasta >60 kg ise 3x1-2 milyon IU kolistimetat sodyum, ≤60 kg ise 4-6 mg/kg, 3 eşit doz şeklinde intravenöz kolistimetat sodyum tedavisi önerilmektedir. Bu firmanın şişeleri içinde ise 80 mg (=1000000 IU) kolistimetat sodyum bulunmaktadır. Her iki firmanın ürününü kullanırken hastaların maksimum ağırlığı 60 kg olarak hesaplanmalıdır^(3,16).

Saf kolistin baz için 1 mg=30000 IU olarak kabul edilmektedir. 1 mg kolistimetat sodyum ise 12500 IU'dur. 1 mg polimiksin ise 10000 IU'dur ve normal böbrek fonksiyonuna sahip ve 2 yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde 1.5-2.5 mg/kg/gün, 2 eşit dozda intravenöz verilmesi önerilmektedir⁽⁶⁾.

Kolistimetat sodyumun böbrek fonksiyonları normal bir hastada 2.5-5 mg/kg/gün dozunda verildiği bir çalışmada; serum kreatinin düzeyi 1.2-1.5 mg/dl ise doz 2.5-3.8 mg/kg/gün, 2 dozda; serum kreatinin düzeyi 1.6-2.5 mg/dl ise doz 2 mg/kg/gün, tek dozda; serum kreatinin düzeyi ≥2.6 mg/dl ise 48 saatte bir 1.5 mg/kg olarak kullanılmıştır⁽⁷⁾.

Sanford Klavuzu'nda ise böbrek fonksiyonu normal ise günlük doz 3 x 80-160 mg, kreatinin klirensi >50-90 ml/dk ise günde iki kez 160 mg, kreatinin klirensi 10-50 ml/dk arasında ise 160 mg/gün ve kreatinin klirensi <10 ml/dk ise

36 saatte bir 160 mg önerilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ise diyaliz sonrası 80 mg ek doz önerilmektedir⁽⁹⁾.

İnhalasyon yolu ile verilecekse önerilen doz; ≤40 kg hastalar için 12 saatte bir 40 mg, >40 kg hastalar için 12 saate bir 80 mg'dır. İntratekal olarak 3.2-10 mg/gün arasında, intraventriküler uygulamalarda ise 10-20 mg/gün olarak verildiği bildirilmiştir⁽³⁾.

Kolistinin in-vitro duyarlılığını belirlemek için en yaygın kullanılan yöntem disk difüzyondur. Burada kullanılan disk kolistin sülfat içermektedir. Bu yöntemle alınan sonuçların dilüsyon yöntemi ile doğrulanması gerektiği desteklenmektedir⁽³⁾.

Yapılan in-vitro çalışmalarda kolistin + rifampisin kombinasyonu sinerjik etkili olarak bulunmuştur. Karbapenem + kolistin kombinasyonu da in-vitro sinerjik etki göstermiştir^(8,10,11,20).

KAYNAKLAR

1. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH: Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systemic review of available evidence, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):9-25.
2. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A: Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):504-7.
3. Falagas ME, Kasiakou SK: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections, *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1333-41.
4. Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies, *Crit Care* 2006;10(1):R27.
5. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A: Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia, *J Cyst Fibros* 2005;4(2):149-50.
6. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A: The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature, *Clin Med Res* 2006;4(2):138-46.
7. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ et al: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP, *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1111-8.
8. Giamarellos-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.
9. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA: *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy*, Antimicrobial Therapy Inc., Hyde Park, VT, U.S.A. (2006).
10. Haddad FA, Van Horn K, Carbonaro C, Agüero-Rosenfeld M, Wormser GP: Evaluation of antibiotic combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* using E-test, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(8):577-9.
11. Hogg GM, Barr JG, Webb CH: In-vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob Chemother* 1998;41(4):494-5.
12. Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, Martin-Lozano D, Prados T, Pachon J: Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(3):212-4.
13. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH: Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2005;41(5):754-7.
14. 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.
15. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K: Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria, *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(1):11-25.
16. 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.
17. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D: Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2003;37(11):154-60.
18. 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):R78-83.
19. 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):R53-9.
20. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO: In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.