
Kolistin

Ayşe ERBAY*

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Kolistin, polimiksin antibiyotiklerdendir. 1947 yılında İngiltere’de *Bacillus polymyxa* (*B. aerosporus*) kültürlerinden çeşitli polimiksinler elde edilmiştir. Bunlardan sadece polimiksin B ve E terapötik değere sahip bulunmuşlar ve halen kullanılmaktadırlar^[1]. Daha sonra *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus*’dan polimiksin E diğer adıyla kolistin elde edilmiştir. Kolistinin önceleri polimiksinlerden farklı olduğu düşünülmüş ancak daha sonra polimiksin E ile aynı olduğu kanıtlanmıştır^[1,2].

Kolistin gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde 1950’li yıllarda önce Japonya ve Avrupa’da kullanılmış ve 1959 yılında kolistin metansülfonat sodyum formu Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde kullanılmaya başlanmıştır^[3].

Erken klinik raporlarda yüksek toksisite bildirilmesi nedeniyle daha az toksik olan aminoglikozidlerin ve diğer antipsödomonal ajanların keşfiyle kullanımı azalmıştır. 1970’li yılların başından 1990’lı yılların ortasına kadar çok az kullanılmış olması nedeniyle kolistinin klinik kullanımı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri hakkındaki çalışmalar sınırlıdır^[1].

Kolistinin genellikle topikal kullanılan kolistin sülfat ve parenteral kullanılan sodyum kolistin metansülfonat (diğer isimleriyle; kolistimetat sodyum, pentasodyum kolistimetansülfat veya kolistin sülfonilmetat) olmak üzere iki formu mevcuttur. Her iki formu da inhalasyonla kullanılabilir. Kolistin metansülfonat, kolistin sülfata oranla daha az toksiktir. Toksisitenin moleküler düzeydeki mekanizması halen bilinmemektedir. Kolistin metansülfonat ile eskiden yüksek toksisite bildirilmiş olmasına karşın, bu çalışmalar detaylı incelendiğinde hastaların uygun olmayan bir şekilde seçildiği ve izlem süresinin yetersiz olduğu görülmektedir^[1,4,5].

Son iki dekada intravenöz (IV) kolistin esas olarak kistik fibrozisli hastalarda gelişen çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır^[6-8]. Gram-negatif mikroorganizmalarda mevcut antibiyotiklerin çoğuna karşı gelişen direnç polimiksinleri değerli bir tedavi seçeneği olarak tekrar gündeme taşımıştır. Şu an için ÇİD gram-negatif bakterilerin tedavisinde kolistin umut vadetmektedir^[9,10]. Tablo 1’de kolistinin genel özellikleri özetlenmiştir.

KİMYASAL YAPI

Polimiksinler bir amid bağı ile metil-6-oktanoik aside bağlanmış dekapeptidten ibarettir. Dekapeptidin yedi aminoasidi bir halka oluşturur ve bu halkaya diğer üç aminoasidin yaptığı lineer zincir bağlanmıştır^[1].

Colistin

Key Words: Colistin, Antibiotic, Resistance, Treatment

Anahtar Kelimeler: Kolistin, Antibiyotik, Direnç, Tedavi

Tablo 1. Kolistin ile ilgili genel özellikler

Özellik	Özet bilgi
Ticari formlar	Dünyada kolistin çeşitli preparat isimleri ile piyasada yer almaktadır. Ülkemizde satışı yoktur [Amerika Birleşik Devletleri'nde Coly-mycin M Parenteral (Monarch), Colomycin (Forest Laboratories), İngiltere'de Promixin (Profile Pharma Limited), Almanya'da Colistin CF (Grünenthal), Hollanda'da Colistin (Grünenthal), Fransa'da Colimycine (Aventi)].
Yapı	Katyonik siklik dekapeptid
Kimyasal formül	$C_{58}H_{105}N_{16}Na_5O_{28}S_5$
Etki mekanizması	Gram-negatif bakteri hücre dış membranında kalsiyum ve magnezyumun yerine geçerek anyonik lipopolisakkarid moleküllere bağlanır, permeabilite değişikliğine yol açarak hücre içeriğinin salınımına ve hücre ölümüne yol açar.
Farmakokinetik	Kolistin sülfat oral kullanılır. Kolistimetat sodyum IV, IM ve inhalasyon yoluyla kullanılır. Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum gastrointestinal sistemden emilmez, böbrek yoluyla atılır.
Farmakodinami	Bakterisidal aktivite konsantrasyona bağımlıdır.
İn vitro etki spektrumu	Gram-negatif aerob bakterilere etkilidir; <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Stenotrophomonas</i> türlerine etki edebilir. Etkisiz olduğu mikroorganizmalar; <i>Pseudomonas mallei</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Edwardsiella</i> spp., <i>Brucella</i> spp. ve gram-pozitif aerob koklar, gram-pozitif aerob basiller, anaeroplara, mantarlar, parazitler
Endikasyonları	Kolistin sülfat bağırsak dekontaminasyonu ve ishaller, Kolistimetat sodyum duyarlı olduğu diğer antibiyotiklere dirençli gram-negatif bakterilerle oluşmuş infeksiyonların tedavisinde
IV dozu	2.5 5 mg/kg/gün (75.000–150.000 IU/kg/gün) iki-dört eşit doza bölünerek (1 mg kolistin= 30.000 IU)
Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması	Serum kreatinin düzeyi 1.3 1.5 mg/dL: 2 x 2 milyon IU 1.6 2.5 mg/dL: 1 x 2 milyon IU ≥ 2.6 mg/dL: 36 saatte bir 2 milyon IU Hemodiyaliz görenlerde her hemodiyaliz sonrası 1 milyon IU
Toksosite	Farelerde Oral LD ₅₀ 5450 mg/kg'dır. Yüksek doz kolistimetat alımı nöromusküler blokaja yol açabilir. Solunum kasları paralizisi apne, solunum durması ve ölümlerle sonuçlanabilir.
Yan etkiler	Nefrotoksosite (akut tübüler nekroz), nörotoksosite (baş dönmesi, güçsüzlük, fasyal parestezi, vertigo, görme bozuklukları, ataksi, solunum yetmezliği ve apneye neden olabilen nöromusküler blokaj)

IV: İntravenöz, IM: Intramusküler.

Kolistin; tripeptid yan zincirle birlikte D ve L-aminoasitlerinin oluşturduğu siklik heptapeptid halkasını içermektedir. Yan zincir açıl grubu ile yağ asidine kovalant olarak bağlanmaktadır. Sodyum kolistin metansülfonat; kolistinin Dab parçalarının serbest γ -amino gruplarının önce formaldehidle takiben sodyum bisülfat ile muamele edilmesiyle hazırlanır. Kolistinin moleküler ağırlığı 1750 Da'dur^[1,11].

Kolistinden 30'a yakın bileşen izole edilmiş ve bunlardan 13'ü tanımlanmıştır. Bu bileşenler farklı yağ asidi ve aminoasit kompozisyonuna sahiptir. İki majör bileşen kolistin A (polimiksin E1) ve kolistin B

(polimiksin E2)'dir. Minör bileşenler ise; polimiksin E3 ve E4, norvalin-polimiksin E1, izolösin-polimiksin E1, polimiksin E7 ve izolösin-polimiksin E8'dir^[1]. Piyasada mevcut olan ilaçlardaki kolistin A ve kolistin B oranı üretici firmalara göre değişiklik göstermektedir^[1,2]. Kolistin A'nın karakteristik ke-ment yapısı antimikrobiyal aktivite için gereklidir^[1].

ETKİ MEKANİZMASI

Polimiksinlerin antibakteriyel etki mekanizmalarıyla ilgili araştırmaların çoğu polimiksin B ile yapılmıştır. Polimiksin B ile benzer yapıya sahip olan ko-

listinin de aynı etki mekanizmasına sahip olduğu düşünülmektedir. Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Polimiksin B, gram-negatif bakterilerin dış membranı ile elektrostatik etkileşime girer, membran lipidlerinde bulunan negatif yüklü fosfat gruplarındaki divalan katyonlarla (kalsiyum ve magnezyum) yarışa girerek yerlerine geçer. Polimiksin B ve kolistinin membranlara bağlanması yüksek konsantrasyonlardaki divalan katyonlarca inhibe edilebilir. Polimiksinlerin girişi dış membranı zedeler, membran geçirgenliğini artırır, hücre içeriğinin salınımına ve bakterinin ölümüne yol açar^[1,2,11]. Elektron mikroskopik inceleme sonuçları polimiksin varlığında gram-negatif bakterilerin yüzeyinde membran veziküllerinin oluştuğunu ve sitoplazmik membranda hasarlanma olduğunu göstermiştir^[2]. Kolistinin bir başka özelliği ise bakteriyel lipopolisakkaridleri nötralize eden anti-endotoksin aktivitesidir. Gram-negatif bakterilerin endotoksini lipopolisakkarid moleküllerin lipid A bölümüdür ve kolistin lipopolisakkaridlere bağlanarak nötralize olmasını sağlar^[12].

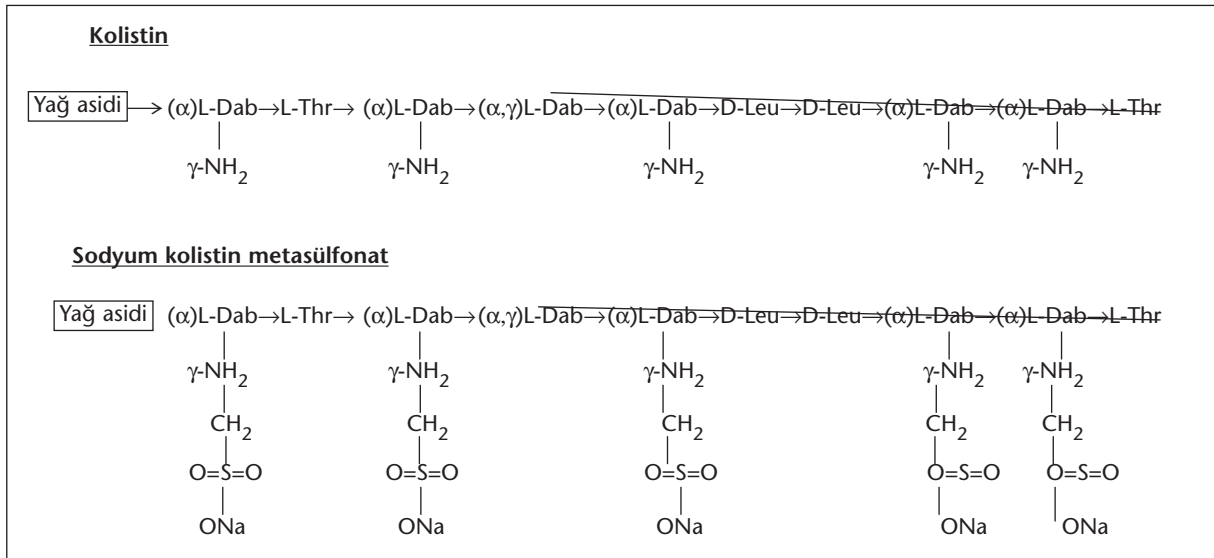
Kolistinin meydana getirdiği öldürme süreci bakteriyel metabolik aktiviteden bağımsızdır, bu durum direnç gelişiminin yavaş olmasını sağlar. Polimiksinlerin bakterisidal etkisinin hızlı olması öldürme sürecinin tam olarak belirlenmesini güçleştirmektedir^[1].

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Kolistinin farmakokinetik özelliklerinin anlaşılması, kolistinin daha etkin kullanımını sağlayacaktır. Eski çalışmalarda kolistinin farmakokinetik özellikleriyle ilgili veriler esas olarak mikrobiyolojik yöntem-

ler kullanılarak kolistin ve türevlerinin konsantrasyonlarının ölçümüne dayalıdır^[2]. Ancak bu yöntemler kolistimetat sodyumu kolistinden ayıramamaktadır^[13]. Kolistimetat sodyum ve kolistin farklı yapıya, antibakteriyel aktiviteye ve toksisiteye sahiptirler (Şekil 1)^[14]. Ayrıca kolistin preparatları üretici firmaya göre değişik oranda kolistin A ve B içermektedir^[14,15].

Sıvılarda kolistin metansülfonat sodyum hidrolize olur ve sülfometil türevleri ve kolistin karışımı ortaya çıkar^[2]. Isı ve zaman koşullarına bağımlı olarak farklı miktarlarda kolistin metansülfonat kolistine hidrolize olur. Kolistin metansülfonat sodyumun 37°C'de dört saatte %31.2'sinin kolistine hidrolize olduğu saptanmıştır^[16]. Kolistin tuzlarının solüsyonları pH 2-6 arasında stabildir ancak pH 6'nın üzerine çıktığında stabil kalamazlar. Kolistinin olası toksik etkileri nedeniyle insanlarda kolistinin farmakokinetiği ile ilgili çok az yayın bulunmaktadır. Farmakokinetik çalışmalar daha çok köpekler, buzağular ve farelerde yapılmıştır. Kolistin ve kolistin metansülfonat sodyum oral olarak verildiğinde gastrointestinal sistem (GİS)'den emilmezler. Kolistinin mukozadan, inflame yüzeylerden ve yanıklardan emilimi son derece azdır. Bebeklerde GİS'den emilebilir^[1]. Kolistin sülfat buzağularda intramusküler (IM) enjeksiyonu takiben hızla emilir ve 0.5 saatte serum pik değerine ulaşır^[1]. İnsanlarda, kolistin metansülfonat sodyum IM uygulama sonrasında maksimum plazma konsantrasyonuna bir-iki saat sonra ulaşılır^[1]. Sekiz saatte bir 160 mg IV kolistin metansülfonat sodyum uygulanan 12 kis-



Şekil 1. Kolistin ve sodyum kolistin metasülfonatın kimyasal yapısı (kolistin için yağ asidi= 6-metiloktanoik asit, sodyum kolistin metan sülfonat için yağ asidi= 6-metilheptanoik asit).

tik fibrozisli hastada kolistin metansülfonat sodyumun ortalama yarılanma ömrü 124 ± 52 dakika saptanmıştır^[15]. Kolistin metansülfonatin dağılımı ile ilgili detaylı bir çalışma 1970'li yılların başında yapılmıştır. Tavşana 2.5 mg/kg dozda IM enjeksiyondan sonra 1. saatten 72. saate kadar bağlı olmayan kolistin metansülfonat karaciğer, böbrek, akciğer, kaslar ve kalpte saptanmış, beyinde ise saptanamamıştır. Bağlı kolistin metansülfonat ise beyin de dahil olmak üzere tüm dokularda saptanmıştır^[1].

Kolistin metansülfonat yüksek molekül ağırlığı ve polaritesi nedeniyle dokulara yaygın bir şekilde dağılamamaktadır ve kolistin sülfata oranla doku komponentlerine bağlanması daha azdır. Bu durum kolistin metansülfonatin toksisitesinin ve antibakteriyel aktivitesinin daha az olmasını açıklamaktadır^[1]. Kolistinin sülfometilasyonu hem antibakteriyel aktiviteyi hem de membranlara bağlanmayı azaltmaktadır^[2]. Köpekler, fareler ve buzağılarda IV kolistin uygulamasını takiben kolistinin %55'inin plazma proteinlerine bağlandığı saptanmıştır^[16]. Hem kolistin sülfat hem de kolistin metansülfonat bakterisidal aktivitelerini konsantrasyona bağımlı bir şekilde göstermektedirler^[14]. Eski yayınlarda kolistinin plevral boşluğa, akciğer parankimine, kemiklere ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'na geçişinin iyi olmadığı belirtilmesine karşın; ÇİD *Acinetobacter baumannii* menenjitli bir hastada 4×1 milyon IU IV kolistin tedavisiyle şifa sağlanmış ve kolistinin BOS'ta serum konsantrasyonunun %25'i oranında bulunduğu saptanmıştır^[17].

Kolistin metansülfonatin atılımı esas olarak glomerüller filtrasyonla olmaktadır^[15,18,19]. Kolistin metansülfonatin yaklaşık olarak %60'ı ilk dozdan 24 saat sonra herhangi bir değişiklik olmaksızın idrarla atılır^[18]. İnsanlarda safra yoluyla atılım bildirilmemiştir^[11].

ETKİ SPEKTRUMU

Kolistinin antibakteriyel spektrumu dardır. Aerobik gram-negatif basillerin çoğuna karşı mükemmel bakterisidal aktivite gösterir. Kolistin; *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Citrobacter* türlerine, *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii* ve *Haemophilus influenzae*'ya etkilidir. İki farklı çalışmada *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının %83-88'i in vitro kolistine duyarlı saptanmıştır^[19,20]. Kolistin ayrıca *Mycobacterium xenopi*, *M. intracellulare*, *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. phlei* ve *M. smegmatis* gibi mikobakteri türlerine karşı duyarlı bulunmuştur^[2].

Pseudomonas mallei, *Burkholderia cepacia*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Edwardsiella* ve *Brucella* türleri ise kolistine dirençlidir. Bunların dışında, kolistin gram-negatif ve pozitif aerobik kokklara, gram pozitif-aerobik basillere, anaeroplara, mantarlara ve parazitlere karşı etkisizdir^[1,2,21].

Kolistin sülfat ile karşılaştırıldığında sodyum kolistin metansülfonat daha düşük antibakteriyel aktiviteye sahiptir^[1].

DUYARLILIK TESTLERİ

"National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" kılavuzlarında kolistinin farklı mikroorganizmalara karşı in vitro minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ilk kez 1970 yılında yayınlanmış, ancak kolistin kullanımının azalması nedeniyle 1981 yılından sonra herhangi bir değişiklik yapılmamış ve 2000 yılında da kılavuzdan çıkarılmıştır^[11]. Kolistin için duyarlılık testlerinin standardizasyonu Fransa, Almanya ve İngiltere'de oluşturulmuştur. Duyarlılık testleri kolistin sülfat ile yapılmasına karşın klinikte daha az potent olan kolistin metansülfonat kullanılmaktadır. Bu iki kolistin tipi arasındaki etki farklılıkları nedeniyle in vitro test edilen kolistin sülfatın kolistin metansülfonatin in vivo etkisini göstermede uygunluğu tartışmalıdır. Kolistin sülfat için duyarlılık limitleri farklılık göstermektedir; Fransız Mikrobiyoloji Cemiyeti ≤ 2 mg/L duyarlı, > 2 mg/L dirençli ve İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği ise ≤ 4 mg/L duyarlı ve ≥ 8 mg/L dirençli olmak üzere iki farklı limit belirlemiştir^[1]. Kolistin duyarlılığını saptamak için sıklıkla disk difüzyon testi kullanılmaktadır. Kolistin diskleri 10 µg kolistin sülfat içermektedirler. Zon çapının ≥ 11 mm olması duyarlı kabul edilmektedir^[19,20]. Ancak yüksek MİK değerlerine sahip suşların yaklaşık %5'i disk difüzyon testinde duyarlı zon çapı göstermektedir. Bu nedenle disk difüzyon testi sonuçlarının dilüsyon testi ile doğrulanması gereklidir^[19].

KAZANILMIŞ DİRENÇ

Kolistinin direnç geliştirme olasılığı düşük olarak bildirilmekle birlikte kazanılmış dirençle ilgili veriler sınırlıdır. İngiltere ve Danimarka'da 15 yıldan daha uzun süredir inhale kolistin metansülfonat sodyum kullanılıyor olmasına rağmen ÇİD *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnci görülmemektedir^[22-24]. Gilad ve arkadaşları İsrail'de *A. baumannii* suşlarında kolistin kullanımı ve direnç gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir^[25]. Kore'de yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* spp.'de kolistine %27.9 oranında direnç saptanmıştır^[26].

DİRENÇ MEKANİZMALARI

Kolistinin direnç mekanizmalarıyla ilgili veriler sınırlıdır. Direnç mutasyon ya da adaptasyon mekanizmaları ile ortaya çıkmaktadır. *P. aeruginosa* ile yapılan çalışmalar dirençte OprH (veya H1)'in rolü olduğunu düşündürmektedir. OprH bir dış membran proteindir ve Mg²⁺ düşük olduğu ortamda fazla miktarda salgılanarak polimiksin ve gentamisin direnci gelişimine neden olmaktadır^[1,27].

Polimiksinlerde çapraz direnç gelişimi mevcuttur^[27]. Bununla birlikte *P. aeruginosa*'da kolistine direnç gelişirken diğer antibiyotiklere duyarlılık artışı gözlenmektedir. Duyarlılık artışı özellikle kloramfenikol ve tetrasikline karşı gelişmektedir.

Moleküler düzeyde direnç lipopolisakkaridlerin farklı lipid kompozisyonlarına ya da dış membranda OprH proteininin magnezyumla yer değiştirmesine bağlı olabilir^[1].

Kolistine karşı enzimatik direnç bildirilmemekle birlikte *B. polymyxa* subspecies *colistinus* kolistini inaktive eden kolistinaz salgılamaktadır^[2].

KLİNİK KULLANIM

Kolistin sülfat bakteriyel ishallerin tedavisinde oral olarak, *P. aeruginosa*'nın oluşturduğu otitis eksterna ve göz infeksiyonlarında ise lokal olarak kullanılır^[1].

IV kolistin diğer antimikrobiyallere dirençli olan ve in vitro duyarlılık testinde duyarlı olduğu doğrulanmış olan gram-negatif bakterilerce meydana gelen infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Kolistinin *P. aeruginosa*'nın etken olduğu sepsis, yara infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları ve solunum sistemi infeksiyonlarında etkin bir antibiyotik olduğu erken dönem kullanımında fark edilmiştir. Parenteral kullanımda kolistinin sodyum metansülfonat formu tercih edilmektedir. IV kullanıma ek olarak kolistin inhalasyon yoluyla ve intraventiküler yolla da kullanılmaktadır^[28,29]. İnhalasyon tedavisinde kolistin sülfata göre daha az solunum irritasyonu yapan sodyum metansülfonat formu tercih edilmektedir. Aerosolize kolistin kistik fibrozisli hastalarda *P. aeruginosa* infeksiyonunun tedavisinde son 20 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Kistik fibroziste kullanım amacı *P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyonun engellenmesi ya da geciktirilmesidir. İnhalasyon tedavisinde kolistine direnç gelişimi tobramisinden daha yavaştır^[23].

Son yıllarda ÇİD *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde kolistin kullanımı ön plana çıkmıştır. Levin ve arkadaşları, ÇİD *P. aeruginosa* veya *A. baumannii* ile gelişmiş pnömoni, üri-

ner sistem infeksiyonu, bakteriyemi, santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu, peritonit, kateter ilişkili infeksiyon ve otitis media'sı olan 59 hastada 2.5-5 mg/kg/gün IV kolistin sodyum metansülfonat kullanmışlar ve hastaların %67'sinde iyi sonuç almışlardır. Ancak pnömonide tedavi yanıtı %25 olarak saptanmıştır^[30]. Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP)'si olan hastalarda yapılmış başka bir çalışmada da benzer dozlarda IV kolistin sodyum metansülfonat kullanımı ile 21 hastanın 12'sinde iyileşme izlenmiştir^[10]. Linden ve arkadaşları ÇİD *P. aeruginosa* sepsisi olan, septik şok ve/veya böbrek yetmezliği gelişmiş hastaların %61'inde klinik başarı sağlamışlardır^[31]. Benzer olarak, Markou ve arkadaşları IV kolistin sodyum metansülfonat kullanımıyla ÇİD *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* infeksiyonu olan 24 yoğun bakım hastasının %73'ünde tedavi cevabı saptamışlardır^[32]. ÇİD gram-negatif bakteri infeksiyonlarında kolistin sodyum metansülfonat kullanılan bazı çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir^[33-40].

KULLANIM YOLU ve DOZU

IV kolistin sodyum metansülfonat için önerilen kullanım dozu ABD'de üretilen ticari formlarda ikidört eşit doza bölünerek 2.5 5 mg/kg/gün'dür (75.000–150.000 IU/kg/gün). Bu doz normal böbrek fonksiyonuna sahip erişkin hastalar için önerilmektedir. İngiltere'de üretilen ticari formlarda ise üç eşit doza bölünerek 4-6 mg/kg/gün (50.000 75.000 IU/kg/gün) kullanılması önerilmektedir^[2]. Bazı çalışmalarda üçe bölünerek günlük 9 milyon IU kullanıldığı bildirilmektedir^[37]. Farklı dozların etkinliği ve toksisite üzerine yapılmış sistematik bir analiz bulunmamasına karşın, kolistin tedavisi sırasında nefrotoksik yan etki görülme oranı geçmişte bildirilenden daha azdır^[2]. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılması gereklidir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmasıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Şişman hastalarda doz ideal vücut kilosu üzerinden hesaplanmalıdır.

Aralıklı IV tedavinin yanı sıra kolistin 24 saat sürekliliği infüzyon şeklinde de kullanılabilir^[34]. Ayrıca kolistin IV kullanımdaki aynı dozlarda IM olarak da kullanılabilir, ancak enjeksiyon bölgesinde şiddetli ağrı oluşturması nedeniyle IM kullanım tercih edilmemektedir^[2].

İnhalasyon yoluyla kullanımda 40 kg'ın altında vücut ağırlığı olan hastalarda her 12 saatte bir 40 mg (500.000 IU), 40 kg'ın üzerinde vücut ağırlığı olanlarda ise 12 saatte bir 80 mg (1 milyon IU) dozunda önerilmektedir. Tekrarlayan akciğer infeksiyonlarında doz sekiz saatte bir 160 mg (2 milyon IU)'a yükseltilebilir^[2].

Tablo 2. ÇİD gram-negatif bakteri infeksiyonlarında intravenöz kolistin metansülfonat kullanılan bazı çalışmalar

Kaynak	Hasta sayısı	Etken	İnfeksiyon tipi	Kolistin metansülfonat dozu	Tedavi süresi (gün)	Sonuç
Reinal ^[33]	55	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	VIP (%53), primer bakteriyemi (%16), ÜSI (%18), diğer (%13)	5 mg/kg/gün (üç doza bölünerek)	13	Tedavinin altıncı gününde klinik şifa (%15) Bakteriyolojik yanıt incelenmemiş
Michalopoulos ^[34]	1	<i>A. baumannii</i>	Bakteriyemi	160 mg/gün sürekli infüzyon	14	Şifa
Falagas ^[35]	17	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>K. pneumonia</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	Pnömoni (%68), bakteriyemi (%5), ÜSI (%11), menenjit (%11), CAI (%65)	352 ± 168 mg/gün	43.4	%52.6 şifa, %21.1 klinik düzelme, %26.3 yanıtız
Kasiakou ^[36]	50	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>K. pneumonia</i>	Pnömoni (%33.3), bakteriyemi (%27.8), ÜSI (%11.1), intraabdominal infeksiyon (%11.1)	1.5-9 milyon IU/ gün	16.5	%53.7 şifa, %13 klinik düzelme, %33.3 yanıtız
Michalopoulos ^[37]	43	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Pnömoni (%72), bakteriyemi (%33), ÜSI (%5), CAI (%5)	3 x 240 mg/gün	18.6	%69.8 şifa, %4.7 klinik düzelme, %25.6 yanıtız
Kalle ^[38]	75	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Pnömoni (%78.2), bakteriyemi (%11.5), ÜSI (%7.7), menenjit (%2.6)	2-9 milyon IU/ gün	9.3	%76.9 şifa
Kalle ^[39]	60	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	VIP		9.5	%75 şifa
Koornachal ^[40]	78	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Pnömoni (%54), bakteriyemi (%9), ÜSI (%4), yumuşak doku infeksiyonu (%5), sinüzit (%1)	5 mg/kg/gün (iki doza bölünerek)	11.9	%80.8 klinik yanıt, %94.9 mikrobiyolojik yanıt
Markou ^[32]	24	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	VIP (%62.5), primer bakteriyemi (%17), ÜSI (%4), menenjit (%4), sinüzit (%4)	3 x 3 milyon IU/gün	13.5	%73 klinik yanıt
Garnacho-Montero ^[10]	21	<i>A. baumannii</i>	VIP	2.5-5 mg/kg/gün (üç doza bölünerek)	14.7	%57 şifa

ÇİD: Çoklu ilaç dirençli, VIP: Ventilator ilişkili pnömoni, ÜSI: Üriner sistem infeksiyonu, CAI: Cerrahi alan infeksiyonu.

ÇİD gram-negatif bakterilerin neden olduğu SSS infeksiyonlarında intratekal vankomisin kullanımıyla ilgili birkaç bildiri mevcuttur. Kolistin, iki olguda 3.2-10 mg günde bir kez intratekal yolla kullanılmış, iki olguda ise 10-20 mg günde iki kez intraventriküler kullanılmış, ayrıca IV kolistin kullanılmamıştır^[41-43].

YAN ETKİLER

Kolistin tedavisinde en sık bildirilen yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Böbrek toksisitesi; akut tübül nekroz sonucu kreatinin klerensinde azalma, serum üre ve kreatinin düzeylerinde artışla kendini gösterir. Nörotoksisite; baş dönmesi, güçsüzlük, fasiyal ve periferik parestezi, vertigo, görme bozuklukları, konfüzyon, ataksi ve solunum yetmezliği ya da apneye yol açan nöromusküler blokaj ile ilişkilidir. Literatürde kolistine bağlı nörotoksisite %7 oranında bildirilmekte ve en sık parestezi görülmektedir^[1,2,11].

Nefrotoksisite ve nörotoksisite doza bağımlı olup, genellikle ilacın kesilmesiyle düzelir. Ancak kolistin tedavisinin kesilmesine rağmen düzelmeyen böbrek yetmezliği olguları da bildirilmiştir^[2].

Kolistine bağlı olarak görülebilen diğer yan etkiler; aşırı duyarlılık reaksiyonları, deri döküntüsü, ürtiker, kaşıntı, ateş ve hafif gastrointestinal bozukluklardır. Kolistine karşı allerjik reaksiyon %2 oranında görülmektedir. Nadir olmakla birlikte kolistin kullanımı psödomembranöz enterokolite yol açabilir^[2].

Aerosolize kolistin kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açabilir. Aerosolize kolistin kullanımı öncesinde β_2 agonistlerin verilmesiyle bronkokonstrüksiyon gelişimi önlenir^[7]. Kolistinin intraventriküler uygulanması konvülsiyona yol açabilir^[2].

Kolistinin ilk kullanılmaya başladığı yıllarda %20 gibi yüksek oranlarda nefrotoksisite görüldüğü bildirilmekteydi^[2]. Ancak günümüzde bu oranın daha düşük olduğu gözlenmektedir^[44]. Yoğun bakım hastalarında yapılan iki çalışmada 3 x 3 milyon IU/gün kolistin kullanılmış ve bu çalışmalarda nefrotoksisite %18.6 ve %14.3 olarak saptanmıştır^[32,37]. Bir başka çalışmada ise 4.5 milyon IU/gün kolistin kullanılan hastalarda nefrotoksisite oranı %8 olarak bildirilmiştir^[36]. Ağır hastalarda kolistin kullanımı sırasında gözlenen nefrotoksisitenin nedeni tam olarak belli değildir. Falagas ve arkadaşlarının çalışmasında uzun süre (ortalama 43 gün) sodyum kolistin metansülfonat kullanılan 17 hastanın kreatinin düzeylerinin tedavi sonunda ortalama 0.25 mg/dL arttığı ancak tedavi kesildikten sonra normale döndüğü saptanmıştır^[35]. Bir başka çalışmada; sadece kolistine duyarlı *P. aeruginosa*'nın yol açtığı ortopedik infeksiyonlarda üç-altı ay süreyle 3 x 1 milyon IU sodyum kolis-

tin metansülfonat etkili ve güvenli bulunmuştur^[45]. Kolistinin tek başına ya da nefrotoksik olmayan antibiyotiklerle kombine kullanılmasıyla nefrotoksik yan etkinin daha az görüldüğü düşünülmektedir. Bir çalışmada 14 gün süreyle 3 x 2 milyon IU kolistin ve diğer bir grup olarak da 10 mg/kg/gün tobramisin uygulanan hastalarda, nefrotoksisitenin erken bulgusu olarak idrarda artan "N-acetyl- β -D-glucosaminidase" ölçümü yapılmış ve kolistinin tobramisine göre daha az nefrotoksik olduğu saptanmıştır^[11].

Kolistin toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kolistinin nefrotoksik ve nörotoksik yan etkisi nedeniyle hastalar tedavi süresince yakın takip edilmelidir^[1,2,11].

DİĞER ANTİBİYOTİKLERLE BİRLİKTE KULLANIMI

Kolistinin diğer antibiyotiklerle sinerjik etkisini göstermeye yönelik çok az çalışma mevcuttur. ÇİD *P. aeruginosa* infeksiyonu olan kistik fibrozisli 53 hastada yapılan bir çalışmada, kolistinin antipsödomonal bir antibiyotikle (azlosilin, piperasilin, aztreonam, seftazidim, imipenem veya siprofloksasin) ile kombinasyonunun kolistin monoterapisine göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir^[6].

ÇİD *P. aeruginosa* suşları ile yapılan in vitro bir çalışmada kolistin ile seftazidimin sinerjik aktivite gösterdiği saptanmıştır^[46]. Yine ÇİD *A. baumannii* suşlarında in vitro olarak kolistin ve rifampisin sinerjik etki göstermişlerdir^[47,48]. Petrosillo ve arkadaşları karbapenem dirençli *A. baumannii* ve/veya *P. aeruginosa* ile VİP gelişen 14 hastada kolistin ve rifampisin kombinasyonu ile hastaların %64'ünde kültür negatifliği saptamışlardır ancak bu çalışmanın kontrol grubu bulunmamaktadır^[49]. Kolistin, rifampisin ve amikasin kombinasyonu immünsüpresif bir hastada ÇİD *P. aeruginosa* ile gelişen akciğer, perine ve gluteus apselerinin tedavisinde başarılı olmuştur^[50]. İmipenem dirençli *A. baumannii* izolatları in vitro testlerde tek başlarına kolistin ve minosikline dirençli buldukları halde, kolistin ve minosiklin kombinasyonu ile sinerjik etki ve bakterisidal aktivite gözlenmiştir^[51].

SONUÇ

Birkaç dekad önce *P. aeruginosa*'ya etkili bir antibiyotik olarak keşfedilen kolistinin kullanımı toksisitesi nedeniyle sınırlı kalmıştır. Ancak bu toksik yan etkilerin çoğu kolistinin 1980 öncesinde uygun olmayan bir şekilde kullanılmasına bağlıdır. Kolistinin ÇİD gram-negatif bakteriyel infeksiyonlarda kullanımı artmakla birlikte farmakokinetik ve toksik etki mekanizmaları halen tam olarak ortaya çıkarılmamıştır. Kolistin metansülfonatin farmakokinetik ve

farmakodinamik özelliklerinin daha iyi anlaşılması, etkinliği arttıracak, toksisiteyi en aza indireyecek ve direnç gelişimini azaltacak dozların belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

Kolistin ÇİD gram-negatif bakteriyel infeksiyonlarda önemli bir antimikrobiyal seçenek haline gelmiştir. IV kullanımda 3 x 1-3 milyon IU dozda kullanılması önerilmektedir. Tedavi süresi infeksiyonun tipine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Pnömoni ve bakteriyemilerde 14 günlük tedavi önerilmektedir. Tedavi süresince kolistin yan etkileri dikkatle izlenmelidir. Nefrotoksisite açısından iki günde bir serum kreatinin değerlerinin takibi bu konuda daha fazla bilgiye ulaşıncaya kadar uygun bir yaklaşımdır.

ÇİD gram-negatif bakteriyel infeksiyonlarda bazen tek seçenek olan kolistin halen ülkemizde ruhsatlı değildir ve piyasada satılmamaktadır. İhtiyaç halinde Eczacılar Birliği tarafından yurt dışından temin edilmektedir. Ancak ilacın temin süreci 10-15 günü bulmaktadır. Temin süreci hastaların tedavisini geciktirmektedir. Ağır sepsis ya da pnömonide erken tedavinin prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Gram-negatif bakterilerde hızla artan direnç ve önemli bir tedavi seçeneği olması nedeniyle kolistinin ülkemizde daha kolay ulaşılabilir hale gelmesi bir zorunluluktur.

KAYNAKLAR

- 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;25:11-25.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333-41.
- Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 2001;41:645-54.
- Beringer P. The clinical use of colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:987-93.
- Cunningham S, Prasad A, Collyer L, Carr S, Lynn IB, Wallis C. Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:432-3.
- Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* 2005;127:522-9.
- Karabinis A, Paramythiotou E, Mylona-Petropoulou D, et al. Colistin for *Klebsiella pneumoniae*-associated sepsis. *Clin Infect Dis* 2004;38:e7-9.
- 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;36:1111-8.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
- Gough M, Hancock RE, Kelly NM. Antiendotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infect Immun* 1996;64:4922-7.
- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1766-70.
- Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:781-5.
- Li J, Coulthard K, Milne R, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:987-92.
- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1364-70.
- 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;21:212-4.
- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:837-40.
- Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: Review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001;39:183-90.
- Hogardt M, Schmoltdt S, Gotzfried M, Adler K, Heesemann J. Pitfalls of polymyxin antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1057-61.
- Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A re-assessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:255-60.
- Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005;4(Suppl 2):49-54.
- Littlewood JM, Koch C, Lambert PA, et al. A ten-year review of colomycin. *Respir Med* 2000;94:632-40.
- Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003;2:321-32.

25. Gilad J, Eskira S, Riesenberk K, Schlaeffer F, Hyam E, Borer A. Emergence of nosocomial colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* [abstract K-1292]. In: Program and abstracts of the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington DC: American Society for Microbiology, 2005:333.
26. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007 Aug 29; [Epub ahead of print].
27. Groisman EA, Kayser J, Soncini FC. Regulation of polymyxin resistance and adaptation to low-Mg²⁺ environments. *J Bacteriol* 1997;179:7040-5.
28. Falagas ME, Kasiakou SK. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. *Infection* 2007;35:3-10.
29. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Liaropoulos K, Falagas ME. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. *J Infect* 2005;50:348-52.
30. 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;28:1008-11.
31. 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:e154-60.
32. 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:R78-83.
33. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: A prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005;31:1058-65.
34. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis* 2005;37:142-5.
35. 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.
36. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3136-46.
37. 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;11:115-21.
38. Kalle H, Bahloul M, Hergafi L, et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:366-9.
39. Kalle H, Hergafi L, Bahloul M, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: A matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007;33:1162-7.
40. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007;11:402-6.
41. Benifla M, Zucker G, Cohen A, Alkan M. Successful treatment of *Acinetobacter meningitis* with intrathecal polymyxin E. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:290-2.
42. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clin Infect Dis* 1999;28:916-7.
43. Vasen W, Desmery P, Ilutovich S, Di Martino A. Intrathecal use of colistin. *J Clin Microbiol* 2000;38:3523.
44. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10:R27.
45. Stein A, Raoult D. Colistin: An antimicrobial for the 21st century? *Clin Infect Dis* 2002;35:901-2.
46. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:905-9.
47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2003;15:235-8.
48. Li J, Nation RL, Owen RJ, Wong S, Spelman D, Franklin C. Antibiograms of multidrug-resistant clinical *Acinetobacter baumannii*: Promising therapeutic options for treatment of infection with colistin-resistant strains. *Clin Infect Dis* 2007;45:594-8.
49. Petrosillo N, Chinello P, Proietti MF, et al. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Clinical outcome and adverse events. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:682-3.
50. Tascini C, Ferranti S, Messina F, Menichetti F. In vitro and in vivo synergistic activity of colistin, rifampin, and amikacin against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:690-1.
51. Tan TY, Ng LS, Tan E, Huang G. In vitro effect of minocycline and colistin combinations on imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:421-3.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Ayşe ERBAY

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ANKARA

e-mail: ayseerbay@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 03.09.2007

Kabul Tarihi: 10.09.2007