



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ ENFEKSİYONLARINDA
KOLİSTİN UYGULAMASININ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Belgin COŞKUN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Alpay AZAP

Ankara

2015

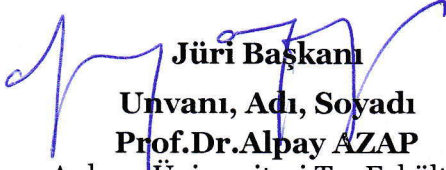
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

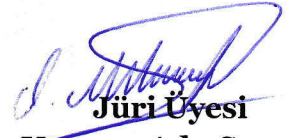
I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Belgin COŞKUN	Tarih: 17 / 08 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Alpay AZAP	

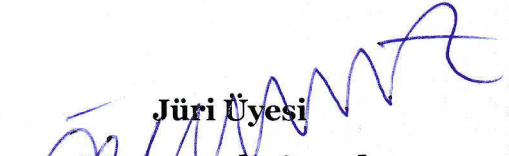
II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kolistin uygulamasının sonuçlarının değerlendirilmesi.	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız


Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Alpay AZAP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı


Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Osman MEMİKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı


Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Özlem KURT
Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp fakültesinde uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Alpay Azap’a tezimin her aşamasında verdiği destek nedeniyle teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca, bana hem ablalık, hem uzmanlık yapan, desteğini ve güvenini her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Gülden Yılmaz’a teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım tüm hemşire ve sağlık memuru arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personellerimize, laborantımıza teşekkür ederim.

Hayatımızın bu zorlu dönemecinde beraber yol aldığım, beni hiç yalnız bırakmayan, hayatıma renk katan arkadaşım Dr. Müge Ayhan’a, sonradan aramıza katılan ama keşke daha uzun süre birlikte çalışabilseydim dediğim arkadaşım Dr. Elif Mukime Öztürk’e teşekkür ederim. İkinizle de tekrar beraber çalışabilmek dileğiyle...

Anneciğim, hayatımın her aşamasında olduğu gibi, asistanlık sürecinde de hep yanımdaydın. Destekleri ile kendimi hep güvende hissettiğim annem ve tüm aileme teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım, eşim Alper Coşkun, verdiğin destek, güven ve sevgi için, benimle el ele hayatı paylaştığın için ve en zorlu dönemlerde bile hayatıma keyif kattığın için sonsuz teşekkürler.

Canım oğlum, Kaan’ım, eğitim hayatım boyunca en büyük fedakarlığı, en büyük sabrı küçük yaşına rağmen sen gösterdin. Kendi küçük ama yüreği, aklı büyük oğlum, teşekkürlerin en büyüğü sana gelsin...

KISALTMALAR

Ca⁺²	: Kalsiyum
Cmax	: Maksimum ilaç konsantrasyonu
CMS	: Kolistimetat sodyum
CrCl	: Kreatinin klirensi
CRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HPLC-YPLK	: Yüksek performanslı likit kromatografi
IM	: İntramusküler
IU	: Uluslararası unite
IV	: İntravenöz
LC/MS/MS	: Kütle spektrometre ile eşleşmiş likit kromatografi
LPS	: Lipopolisakkarit
Mg⁺²	: Magnezyum
Mg	: Miligram
UHESA	: Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kolistin (Polimiksin E)	5
2.1.1. Kimyasal Yapısı	5
2.1.2. Etki Mekanizması	6
2.1.3. Antimikrobiyal Aktivite	6
2.1.4. Farmokokinetik - Farmokodinamik	8
2.1.5. Doz	9
2.1.6. Klinik Kullanımı	10
2.1.7. Yan Etki	11
2.1.8. Direnç Gelişimi	12
III. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. İstatistiksel Yöntem	15
IV. BULGULAR	16
V. TARTIŞMA	22
VI. SONUÇ	30
VII. ÖZET	31
VIII. SUMMARY	33
IX. KAYNAKLAR	35

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Kolistin etki spektrumu (1)	7
Tablo 2. Kolistin ve Polimiksin B'nin duyarlılık sınırları (µg/ml) S: duyarlı I: orta duyarlı R: dirençli (2)	8
Tablo 3. RIFLE Kriterleri	14
Tablo 4. Hastaların Yattığı Kliniklere Göre Dağılımı	16
Tablo 5. Kolistin başlama kriteri	16
Tablo 6. Etken mikroorganizmalar	17
Tablo 7. Kolistin duyarlılık oranları	18
Tablo 8. Amikasin, karbapenem, tigesiklin duyarlılık oranları	18
Tablo 9. Kolistin kullanan hastalarda enfeksiyon odakları	18
Tablo 10. Kombinasyonda kullanılan antibiyotikler	20
Tablo 11. Kolistin yan etkileri	20

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Polimiksinlerin yapısı. polimiksin B(A), CMS (kolistin)(B) (14)	5
---	---

I.GİRİŞ

Kolistin, siklik yapılı katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir. *Bacillus polymyxa subspecies colistinus* 'tan üretilmiştir (1). Kompleks bir yapısı vardır. En az otuz farklı polimiksin bileşiğinden oluşur. Klinik kullanımda olan iki polimiksin vardır. Polimiksin E (kolistin) ve Polimiksin B. Kolistin ve polimiksin B benzer moleküllerdir (2). Kolistin, bir hidrofobik yağ asid kuyruğu ve on aminoasid içeren hidrofilik polikasyonik peptid zincirinden oluşan 1200Da ağırlığında bir moleküldür (1).

Kolistinin, kolistimetat sodyum (CMS) ve kolistin sülfat olarak adlandırılan iki ticari formu bulunmaktadır. Kolistin sülfat ve CMS, yapılarındaki yağ asitlerine göre farklı özellik taşır. CMS, kolistin sülfata göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür. Kolistin sülfatın oral, topikal ve inhaler formları vardır. CMS'nin ise intravenöz (IV), intramusküler (IM) ve inhaler formları mevcut olup, intratekal ve intraventiküler olarak da dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılabilir. Kolistin sülfat katyonik ve stabil bir molekül olmasına rağmen, CMS kolistinin inaktif formu olduğu için anyonik ve stabil olmayan bir moleküldür. Bir ön ilaç olan CMS, vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür. Hidroliz antibakteriyel aktivite açısından önemli bir işlemdir (3,4,5,6,7).

Bakteri hücresinin sitoplazmik membranının geçirgenliğini arttırmak suretiyle bakterisidal etki gösterir. Katyonik bir peptid olan kolistin, gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan ve anyonik yapıda olan lipopolisakkaritlere (LPS) bağlanır. Kolistin, LPS moleküllerini bir arada stabil halde tutan divalen katyonların (Ca^{+2} , Mg^{+2}) yerini değiştirerek, dış membranda bozulma ve geçirgenlik artışı sonucu bakterinin ölümüne neden olur (3). Antibakteriyel etkisine ek olarak lipopolisakkaridin "Lipid A" kısmına bağlanarak endotoksinin etkisini bloke eder (3).

Günümüzden yaklaşık 70 yıl önce, 1947 yılında keşfedilen polimiksinler, 1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 1980'li yıllarda ciddi

nefrotoksisiteleri nedeni ile parenteral kullanımı terk edilerek, yerini yeni grup antibiyotiklere bırakmıştır (8). Polimiksinlerin kullanım alanı uzun süre sadece kistik fibrozisli hastalarda görülen, çoklu ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşan akciğer enfeksiyonu ile sınırlı kalmıştır (3). Ancak çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonların artışı ve yeni gelişen antibiyotiklerin azlığı nedeni ile eski antibiyotikler klinik kullanıma tekrar girmiştir (9).

Kolistin; *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp, *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenza*, *Yersinia pseudotuberculosis* ve *Bordetella pertussis*’e karşı bakterisidal etki gösterir. Gram-pozitif bakteriler başta olmak üzere, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp, *Neisseria* spp, *Brusella* spp. ve *Moraxella catarrhalis* ise kolistine karşı doğal dirençlidirler (3,4,5,6). Kolistinin bazı mikobakteri türlerine karşı da etkili olduğu bildirilmiştir (3). Kolistin için antibiyotik duyarlılık testi olarak disk difüzyon, E-test, agar dilüsyon ve broth dilüsyon kullanılmaktadır. Ancak disk difüzyon ile alınan sonuçların diğer yöntemler ile doğrulanması gerekmektedir. CMS inaktif bir ön ilaç olması nedeni ile duyarlılık testlerinde kullanılmaz. Duyarlılık için verilen tüm sınır değerler kolistin sülfat için verilmiştir. Kolistin sülfat için belirtilmiş farklı mikroorganizmalar için farklı sınır duyarlılık değerleri vardır.

Kolistine direnç gelişimi için risk faktörlerini belirleyen yeterli çalışma yoktur. Direnç gelişimi için bilinen tek bağımsız risk faktörü daha önce kolistin kullanımındır (1). Kolistine karşı değişik mekanizmalar ile direnç gelişimi görülür. Direnç gelişimi kolistinin hücreye bağlanma alanlarında ve dış membran polaritesinde azalma ile ilişkilidir. Direnç gelişiminde PmrA-PmrB ve PhoQ-PhoP regülatuar sistemleri rol almaktadır (4,5). *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*’da direnç gelişiminde LPS kaybı yanında kapsül oluşumu da önemlidir (2). Yunanistan’da 2007 yılında yapılan bir çalışmada yoğun bakım hastalarında kolistine dirençli *K. pneumoniae* ile bronşiyal kolonizasyon oranı %37 olarak saptanmıştır (10).

Kolistin direnç gelişimini sınırlamak ve etkinliğini artırmak için kombinasyon tedavileri önerilmektedir. *A.baumannii*'ye karşı kolistin rifampisin, *P.aeruginosa*'ya karşı kolistin seftazidim, *K. pneumonia*'ya karşı kolistin ve karbapenem kombinasyonlarının sinerjik etki gösterdiği rapor edilmiştir (1).

CMS'nin büyük bir kısmı idrar ile değişmeden atılır. Ancak %30 oranında kolistine hidrolize olur. Kolistin renal yeniden emilime uğrar ve esas olarak böbrek dışı yollar ile elimine olur. Ancak böbrek dışı yolların mekanizması henüz tam aydınlatılamamıştır. Renal yetmezlik durumunda CMS'nin renal atılımı azalacağı için, kolistine hidrolize olan kısım artar ve kolistin yarılanma ömrü uzar (1). CMS'nin aktif formu olan kolistin plazma proteinlerine %50 oranında bağlanır(5). Biliyer sistem akciğer, plevra sıvısı, beyin omurilik sıvısı(BOS), kemik ve eklem sıvılarına sınırlı düzeyde geçer. İnflamasyon olmadığı durumlarda BOS'a %5 oranında geçerken inflamasyon halinde geçiş %25'e ulaşır. Kolistinin moleküler ağırlığının yüksek ve polaritesinin fazla olması nedeni ile doku dağılımının iyi olmadığı düşünülmektedir (5,11). Plachouras ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı ilk modern farmakokinetik çalışma sonucunda kritik hastalara yükleme dozu önerilmiştir (1). Kolistin konsantrasyona bağlı hızlı bakterisidal etki gösteren bir antibiyotiktir (3). Yapılan çalışmalarda yüksek konsantrasyonda kullanıldığında *P.aeruginosa* 'ya karşı postantibiyotik etkisi gösterilmiştir (5,7).

Kolistinin Türkiye'de bulunan preperatın prospektüs bilgisinde yükleme dozu, kreatinin klirensinden (CrCl) bağımsız olarak, diyalize girmeyen tüm hastalarda 5 mg/kg (max 300 mg) şeklinde önerilmektedir. İdame dozun ise günlük maximum 475 mg'ı geçmemek kaydı ile $3,5 \times \{(CrCl \times 1,5) + 30\}$ hesaplanması önerilmiştir (12).

Kolistin ventilatör ilişkili pnömonilerde, bakteriyemilerde, üriner sistem enfeksiyonlarında, kateter enfeksiyonlarında, menenjitlerde ve cerrahi alan enfeksiyonlarında kullanılmıştır. Pnömonilerde IV tedavi yanına inhaler tedavinin eklenmesi, menenjit tedavilerinde ise IV formun yanına intratekal tedavinin eklenmesi tedavi etkinliğini artırmaktadır (13).

Kolistin kullanımı sırasında görülebilen yan etkilerden en önemli olanları nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Yan etkilerin ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür (3,4,7). Yapılan çalışmalarda kolistin nefrotoksisite oranı (kreatinin bazal seviyesinde %50 oranında artış) %7.4 ile %30 arasındadır. Nefrotoksisite genellikle ilk dört gün içinde oluşur. Renal fonksiyonlar tedavi kesiminden itibaren üç ila dokuz hafta sonra geri döner. Nörotoksisite de nefrotoksisite gibi doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Ekstremitelerde parestezi, yorgunluk, baş dönmesi, ataksi, zaman ve yer dezoryantasyonu, deliryum, görme problemleri ve respiratuar apneye yol açabilen nöromusküler blokaj görülebilir (1). Nörotoksisite oranı %0-7 olarak belirtilmiştir (8). Nadir olarak kolistine bağlı hipersensitivite olguları da bildirilmiştir (1).

Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların artması, yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Ancak yeni antibiyotiklerin sayılarının giderek azalması nedeni ile eski antibiyotikler tekrar kullanıma girmiştir. Kolistin çoklu ilaç dirençli gram negatif enfeksiyonlarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Ancak dozu, etkinliği, ilaç sinerjileri ve toksisitesi ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur.

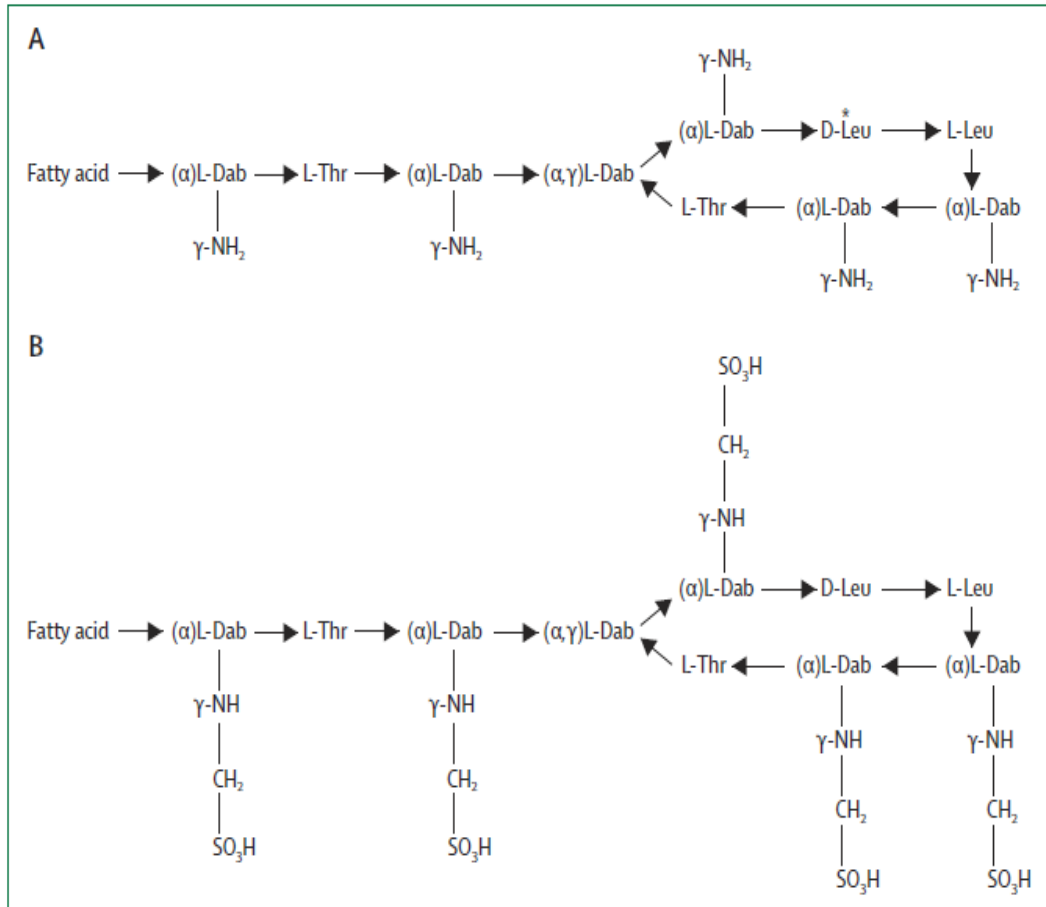
Bu çalışmada; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde yatmakta olan hastalarda kolistin kullanımı incelenmiştir. Kolistin endikasyonu, dozu, beraber kullanılan antibiyotikler, klinik yanıt ve yan etkiler incelenerek, hastanemizdeki kolistin uygulamasını değerlendirmek amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolistin (Polimiksin E)

2.1.1. Kimyasal Yapısı

Kolistin polimiksin ailesinin bir üyesi olup, polipeptid yapıdadır. Polimiksin ailesinin Polimiksin B ve Polimiksin E (kolistin) adında iki parenteral formu vardır. Kolistin, *Basillus polymyxa subspecies colistinus*'tan üretilen, 10 aminoasitten oluşan hidrofilik polikasyonik peptit zinciri ve bir hidrofobik yağ asit kuyruğundan oluşan, 1200 Da ağırlığında bir moleküldür (1,14). Kolistin ve Polimiksin B benzer kimyasal yapıya sahiptir. Şekil 1 'de kolistin ve Polimiksin B'nin kimyasal yapısı gösterilmiştir (14).



Şekil 1. Polimiksinlerin yapısı. polimiksin B(A), CMS (kolistin)(B) (14)

Kolistinin iki ticari formu bulunmaktadır. Bunlar CMS ve kolistin sülfat'tır. CMS kolistin sülfata göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür. Kolistin sülfatın oral, topikal ve inhaler formları bulunur. Ancak oral biyoyararlanımı olmaması nedeni ile daha çok barsak dekontaminasyonu amacı ile kullanılır (3,4,5). CMS inaktif bir ön ilaç olup, aktif kolistine dönmesi için in vivo ortamda hidrolize olması gerekmektedir (14). CMS ve polimiksin B'nin inhaler formu birçok ülkede kullanılmaktadır. CMS bir çok ülkede (Kuzey ve Güney Amerika, Asya, Avrupa, Avusturalya) kullanılır iken polimiksin B'nin paranteral formu Amerika, Brezilya ve Singapur'da kullanılmaktadır (2).

2.1.2. Etki Mekanizması

Kolistin etki mekanizması tam net olmamak ile birlikte 'self-promoted' teorisi kabul görmüştür (2). Kolistin gram-negatif bakterilerin stoplazmik membranına etki eder. Dış membranda bulunan anyonik yapıdaki LPS'e bağlanır. Kolistin LPS'in stabilizasyonunda görevli Ca^{+2} ve Mg^{+2} köprüleri ile yer değiştirmek için yarışır. Mg^{+2} ve Ca^{+2} yer değişimi sonucu dış membranda geçirgenlik bozulur ve bakteri ölümü gerçekleşir (15).

Kolistinin antibakteriyel özeliğinin yanında anti-endotoksin özelliği de vardır (15). Yapılan bir çalışmada *Mycobakterium smegmatis*' te NADH dehidrogenaz (NDH-2) ve malat:kinon oksiredüktaz(MQO)'e karşı polimiksin B'nin inhibitör etkisi raporlanmıştır. Gram-negatif bakteriler için herhangi bir enzimatik aktivite belirtilmemiştir (2). Kolistin konsantrasyon bağımlı etki göstermektedir (3).

2.1.3. Antimikrobiyal Aktivite

Kolistin dar bir antibakteriyel spektruma sahiptir. *Enterobacteriaceae* ailesinin büyük bir kısmına, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkin olmak ile birlikte, gram-pozitif bakterilere, gram-negatif koklara, bazı anaerobik

bakterilere, mantar ve parazitlere karşı etkisizdir. Tablo 1’de etki spektrumu gösterilmiştir (1). Kolistin bazı mikobakteri türlerine karşı etkin olduğu bildirilmiştir. Bu türler; *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium phlei*, ve *Mycobacterium smegmetis*’tir (3).

CMS bir ön ilaç olması nedeni ile duyarlılık testlerinde tercih edilmez (2). 2005 yılında Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kolistin duyarlılık testi olarak minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) tayinini belirlemiştir. MIK ölçümü sırasında kolistin sülfat kullanılmaktadır. CLSI ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) disk difüzyon testini önermemektedir. Broth dilüsyon testi hala referans olarak kullanılmaktadır (1). Kolistin için MIK değerleri tablo 2’de belirtilmiştir (4).

Tablo 1. Kolistin etki spektrumu (1)

	Enterobacteriaceae	Pseudomonas	Diğer Gram-negatif basiller	Anaerobikler
Duyarlı bakteriler	<i>E.coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>P.aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. putida</i> <i>P. maltophilia</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>S. maltophilia</i> <i>Moraxella</i> <i>H. influenzae</i> <i>Bordetella</i> <i>Posteurella</i> <i>L. pneumophila</i>	<i>B. melaninogenicus</i> <i>B. oralis</i>
Dirençli bakteriler	<i>Proteus</i> <i>Campylobacter</i> <i>Providencia</i> <i>Morganella</i> <i>Serratia</i> <i>Brucella</i> <i>Nocardia</i>	<i>P. pseudomallei</i> <i>P. cepacia</i> <i>P. picketti</i>	<i>V. cholerae</i> <i>V. el tor</i>	<i>B.fragilis</i>

Tablo 2. Kolistin ve Polimiksin B'nin duyarlılık sınırları (µg/ml) S: duyarlı I: orta duyarlı R: dirençli (2)

Polimiksin	<i>P.aeruginosa</i>			<i>A.baumannii</i>			<i>Enterobacteriaceae</i>			Komite(yıl)
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	
Kolistin	≤2	4	≥8	≤2	-	>2	-	-	-	CLSI(2012)
	≤4	-	>4	≤2	-	>2	≤2	-	>2	EUCAST (2015)
	≤2	-	>4	≤2	-	>2	≤2	-	>2	BSAC(2011)
	S:≤2; R:>2 (tüm mikroorganizmalar için)									CA-SFM (2003)
Polimiksin B	≤2	4	≥8	≤2	-	>2	-	-	-	CLSI(2012)

2.1.4. Farmokokinetik - Farmokodinamik

Son 10 yılda yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC- YPLK) ve kütle spektrometre ile eşleşmiş likit kromatografi (LC/MS/MS) kullanılmaya başlamasının ardından CMS ve kolistinin farmokokinetiğine dair daha net bilgiler gündeme gelmiştir (16). Polimiksin grubu antibiyotiklerin oral biyoyararlanımı yoktur. Kolistimetat 2.5 mg/kg IM olarak uygulandığında, 5-7µg/ml serum seviyesine ulaşır. Kolistimetat IV verildiğinde ise 10 dk içinde 20µg/ml tepe serum seviyesine ulaşır. Hidrolize olmuş serbest kolistinin serum tepe seviyesi 2µg/ml düzeyindedir. Kolistinin serum proteinlerine bağlanma oranı %50'dir (17).

CMS kolistine göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür. CMS bir ön ilaç olup, %60'ı glomerüler filtrasyon ile böbreklerden atılır. Diğer kısmı hidrolize olarak aktif olan kolistine dönüşür. Hidroliz işlemi vücut ısısında veya in-vitro test işlemlerinde gerçekleşebilir (8). Renal yetmezlik durumunda CMS'nin renal atılımı azalacağı için aktif form olan kolistinin düzeyi yükselir ve yarılanma ömrü uzar. Kolistin böbreklerde tübüler yeniden emilime uğrar ve esas olarak böbrek dışı yollar ile elimine olur (1). Kolistin eliminasyonunun %1'den az bir kısmı renal yolla gerçekleşir (16). Ancak eliminasyon mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır (1).

İlk modern farmakokinetik çalışması, 2009 yılında Plachouras ve arkadaşları tarafından yoğun bakım hastaları üzerinde yapılmıştır. Seksen adet kreatin klirensi 41 mL/dk üzerinde olan hasta çalışmaya alınmış ve hastalara günde 3 kez 3milyon IU kolistin uygulanmıştır. Çalışma sonucunda kolistin plazma tepe konsantrasyonuna ortalama yedi saatte ulaşıldığı görülmüştür. CMS yarılanma ömrü 2.3 saat, kolistin yarılanma ömrü 14.4 saat olarak tespit edilirken hastalarda istenilen MİK (2 mg/L) değerine ancak tedavinin 2-3. gününde ulaşılabilmiştir. Bu nedenle yoğun bakım hastalarında yükleme dozunun önemli olduğu vurgulanmıştır (1).

Kolistin konsantrasyon bağımlı, hızlı bakterisidal etkili bir ajandır. Kolistin gibi konsantrasyon bağımlı antibiyotiklerde birinci farmakodinamik parametre, bir antibiyotik dozu sonrasında hasta serumundaki maksimum ilaç konsantrasyonunun (C_{max}) MİK'e oranıdır ($C_{max}/MİK$). İkinci farmakodinamik parametre ise yirmi dört saatlik serum konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın (AUC), MİK'e oranıdır ($AUC/MİK$). Büyük bir AUC değerini elde etmek için antibiyotiğin sık aralıklar ile verilmesi veya yarılanma ömrü uzun bir antibiyotiğin yüksek dozda verilmesi önerilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda kolistinin günlük total dozunun günde 3 kez bölünerek verilmesi önerilmektedir. *P.aeruginosa* üzerinde post-antibiyotik etkisi mevcuttur. Kolistine karşı heterodirenç gelişimi görülebileceği için, kolistinin mutlaka diğer aktif ajanlar ile birlikte kombine kullanılması ve sık aralıklar ile uygulanması önerilmektedir (17).

2.1.5. Doz

Kolistinin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin oldukça karmaşık olması ve her geçen gün yeni çalışmalar yapılması nedeni ile kullanılmaya başladığı günden beri bir çok kez doz revizyonu yapılmıştır. Ülkemizde Polimiksin E'nin Nisan 2010 tarihinde ruhsat almış CMS içeren preperatı "Colimycin IM/IV® -Koçak Farma" mevcuttur. Bu preperat 150 mg kolistin baz aktivitesine sahip olup, CMS içerir.

Türkiye’de sunulan preperatın prospektüsünde kolistin intravenöz kullanım dozu şu şekilde önerilmektedir.

- Yükleme dozu;, kreatin klirensinden bağımsız olarak, diyalize girmeyen tüm hastalarda 5mg/kg’dır. (maximum 300 mg)

İdame dozu, $3,5 \times \{(\text{CrCl} \times 1,5) + 30\}$ (maksimum 475 mg/gün) olarak hesaplanır.

- Hemodiyaliz dozu, hemodiyaliz yapılmayan günlerde toplam günlük doz 105 mg olarak 12 saatte bir uygulanır. Diyaliz günlerinde toplam 150 mg doz ikiye bölünür ve ilk yarısı hemodiyalizin son saatinde diğer yarısı da bundan 12 saat sonra uygulanır.

Periton diyaliz dozu, günde tek doz 160 mg’dır.

- Sürekli renal replasman tedavisi-(CRRT) dozu, ortalama serum kararlı hal konsantrasyonu 3,5 mg/L için toplam doz 672 mg’dır. Doz 12 saatte bir uygulanacak şekilde ikiye bölünür.

İnhaler kullanımda doz 12 saatte bir 75-150 mg şeklinde önerilmektedir. İntratekal kullanım 1 x 5-10 mg/gün şeklinde belirtilmiştir (19).

Sanford Guide’ın en güncel önerisi ise tüm hastalarda 460 mg yükleme yapılmasıdır. İdame dozu eski önerisi ile aynı şekilde, maksimum 475 mg/gün olacak şekilde günde iki veya üç doza bölünerek verilmesini önermiştir (20,21).

2.1.6. Klinik Kullanımı

Kolistin ventilatör ilişkili pnömonilerde, bakteriyemilerde, üriner sistem enfeksiyonlarında, kateter enfeksiyonlarında, menenjitlerde ve cerrahi alan enfeksiyonlarında kullanılmıştır. Yoğun bakım üntesinde yapılan bir çalışmada, çoklu ilaç dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*’nin etken olduğu, pnömoni (%72), bakteriyemi (%33), üriner istem enfeksiyonu (%5), kateter enfeksiyonu (%7), cerrahi

alan enfeksiyonu (%5) ve sinüzit (%2) tanısı alan hastalar değerlendirilmiş ve kolistin tedavisi alan hastalarda klinik yanıt oranı %69.8, tedaviye yanıtızlık oranı %25.6 olarak saptanmıştır (22). Klinik yanıt oranlarının diğerk çalışmalarda da ventilatörle ilişkili pnömonilerde %25-70 arasında, bakteriyemilerde %60-80 arasında değıştiğı belirtilmiştir (8).

Kolistin İV, İM, inhaler ve intratekal yollarla kullanılmaktadır (8). İnhaler kolistin kullanımı önceleri kistik fibrozisli hastalar ile sınırlandırılmışken, günümüzde çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakterilerin etken olduğı pnömonilerde de inhaler kolistin tedavisi önerilmektedir (22). Yapılan çalışmalarda, pnömonide, kolistin inhaler kullanan hastalarda , İV kolistin kullanan hastalara göre, akciğer epitel dokusunda daha yüksek oranda kolistin saptanmıştır (23).

Kolistinin, karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Kelbsiella spp.* *Enterobacter spp.*'nin neden olduğı menenjitlerde kullanılması önerilmektedir. Tedavide intratekal ve intravenöz kolistin beraber kullanılması önerilmektedir (24).

2.1.7. Yan Etki

Hipersensivite reaksiyonu çok nadir görülür. Hastalarda en sık görülen yan etki, nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite doz bağımlıdır ve antibiyotiğı kestikten sonra geri dönüşümlüdür (3). Nefrotoksisiteden kolistin bōbrek atılımı sonrasında tūbūler geri emilime uğrayarak konsantrasyonunun artışı sorumlu tutulmaktadır. Yapılan bir çalışmada nefrotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak ileri yař, beraberinde nefrotoksik ajan kullanımı, kolistin süresi ve dozunun etkili olduğı saptanmıştır (25). Yapılan çalışmalarda nefrotoksisite oranı %0-36 arasında verilmiştir (4).

Nörotoksisiteye bağılı olarak parastezi, görsel değışiklikler, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromusküler blokaj gelişimi izlenebilir. Nöromusküler blokaj kas güçsüzlüğüne ve apneye neden olur. Apne gelişimi durumunda, IV Ca⁺² kullanımı

apnenin geri dönüşümünü kolaylaştırır. Nörotoksisite oranı %0-7 olarak rapor edilmiştir (3). İnhaler kullanımda bronkospazm görülebilmektedir (17).

2.1.8. Direnç Gelişimi

Acinetobacter spp'de kolistin direnci ilk olarak 1999 yılında Çek Cumhuriyeti'nde bildirilmiştir (26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2009 - 2012 yılları arasında *Klebsiella spp.*'nin kolistin duyarlılıkları incelenmiş ve yıllara göre kolistin direnci %3'ten %10'a ardından %20'e yükselmiştir ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır. (27).

İtalya'da 2012-2014 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada, üçüncü basamak yoğun bakımda yatan hastaların rektal sürüntülerinde saptanan karbapenemaz üreten *Klebsiella spp*'nin kolistine olan duyarlılıkları incelenmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmayla benzer şekilde yıllara göre kolistin direncinin %10.7'den %25.6'ya yükseldiği ardından %22 olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır (28).

Uygunsuz kolistin kullanımı, heterorezistans gelişimine ve klinik başarısızlığa neden olur. Heterorezistans için en önemli risk faktörü daha önce kolistin kullanımıdır. Uzun süreli kolistin kullanması gereken hastalarda direnç gelişimi açısından yakın takip gerekmektedir (29). Ventilatör ilişkili pnömoni nedeni ile yoğun bakımda izlenen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, *Acinetobacter spp.*'de kolistin direnci gelişen on iki hastanın dokuzunda son 90 gün içinde kolistin kullanımı tespit edilmiştir (30).

Dünyanın birçok bölgesinden kolistin direnci rapor edilmiştir. Oranların birçoğu <%7'nin altındadır (31). Ancak Kore'de yapılan bir çalışmada oran %30.6 olarak bildirilmiştir (32). İspanya'da iki farklı çalışma yapılmış ve bir çalışmada oran %19.1, diğer çalışmada %40.7 olarak bildirilmiştir. Kolistin direnç oranlarındaki bu farklılıklar hasta seçimleri ve bölgesel özelliklerden kaynaklanmaktadır. Kolistin direnç oranları, üçüncü basamak hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda yüksekken, serviste yatan hastalar ile yapılan çalışmalarda düşük

saptanmıştır. Hasta seçimi direnç oranlarında farklılıklar yaratsa da, bölgeler arasında da farklılıklar mevcuttur. Asya ve Avrupa’da yüksek direnç oranları belirtilirken, Kuzey ve Güney Amerika’da direnç oranları düşüktür (31). Türkiye’de Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan bir çalışmada, toplumdan kazanılmış çoklu ilaç dirençli nonfermentatif gram negatif bakterilerde duyarlılık sonuçları incelenmiş ve hem *Acinetobacter* suşlarında, hem de *Pseudomonas* suşlarında kolistin direnci %35 olarak bildirilmiştir. Ancak sonuçların MİK ile doğrulanmamış olması nedeni ile verilerin güvenilirliği tartışmalıdır (33). Erzurum Bölge Eğitim Hastanesi’nde 2011-2013 tarihleri arasında tespit edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, kolistin direnci saptanmamıştır (34). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinin 2013 yılında sunulan antibakteriyel direnç verilerinde, *Acinetobacter spp.* için kolistin direnç oranı %3 olarak belirlenirken, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* için kolistin direnci saptanmamıştır (35). Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı (UHESA) 2013 verileri incelendiğinde, Türkiye genelinde kolistin dirençli *Acinetobacter spp.* ağırlıklı ortalaması 5.8 (ortanca 2.3) olarak verilmiştir. Bu oran sağlık bakanlığı devlet hastanelerinde 7.5 (ortanca 4.3), eğitim araştırma hastanelerinde 5.6 (ortanca 1.9), üniversite hastanelerinde 4.04 (ortanca 1.8), özel hastanelerde ise 11.8’dir (ortanca 0) (36)

Gram- negatif bakterilerde görülen kolistin direnci, kolistin hücreye bağlanma alanlarında ve dış membran polaritesinde azalma ile ilişkilidir. Direnç gelişimi ile ilgili iki ana hipotez geliştirilmiştir. Bunlardan ilki *Acinetobacter baumannii*’nin lipopolisakkarit üretiminin, lipid- A biyosentez genlerinin (*lpxC*, *lpxA*, *lpxD*) inaktivasyonu sonucu durmasıdır. İkinci hipotez ise *PmrA* ve *PmrB* düzenleyici sistemlerinde mutasyon oluşmasıdır (31).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 01.05.2014-31.12.2014 tarihleri arasında 18 yaşından büyük olup, ampirik veya etkene yönelik olarak kolistin alan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar eczane kayıtları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tespit edildi. Çalışmaya, belirtilen dönemde kolistin kullandığı tespit edilen toplam 193 hasta dahil edildi. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, yattığı servis, ek hastalıkları, enfeksiyon hastalığı, var ise kültür sonuçları ve duyarlılıkları, kolistin dozu ve süresi, beraberinde kullanılan antibiyotikler ve nefrotoksik ajanlar, tedavi etkinliği ve yan etki gelişimi, klinik ve mikrobiyolojik yanıt kayıt altına alındı. Hastaların klinik yanıtları beyaz küre sayısı, c-reaktif protein ve ateş dikkate alınarak değerlendirildi. Hastanın enfeksiyon kaynaklı mortalite ve şifa oranları belirtildi. Başka bir sebep ile eksitus olan hastanın enfeksiyon parametreleri geriledi, klinik ve mikrobiyolojik yanıt alındı ise şifa kabul edildi. Yan etki olarak nefrotoksisite, nörotoksisite, alerji, bronkospazm kayıt altına alındı. Nefrotoksisite hastaların başlangıç, 3. gün, 7. gün ve tedavi bitimindeki RIFLE kriterlerine göre değerlendirildi. RIFLE kriterleri tablo 3'te belirtilmiştir. Çalışmamızda RIFLE kriterlerine göre; hasar, yetmezlik, kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi nefrotoksisite olarak kabul edildi.

Tablo 3. RIFLE Kriterleri

Sınıf	Kriterler
R-Risk (risk)	Kreatin artışı X 1.5
I-Injury (hasar)	Kreatin artışı x 2
F-Failure (yetmezlik)	Kreatin artışı x 3
L-Loss (kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)
E-ESRD (son dönem böbrek yetmezliği)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)

Nörotoksisite olarak, hastalarda parastezi, görsel halüsinasyon, ataksi, vertigo, konfüzyon, nöromusküler blokaj gelişimi değerlendirildi. Bronkospazm sadece inhaler tedavi alanlarda değerlendirildi.

Kolistinin gram boyama incelemesi, kültür sonucuna göre veya ampirik olarak başlandığı kayıt edildi. Etken mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılıkları incelendi. Kolistin direnç oranları belirlendi. Etken mikroroganizmaların üreme yerleri ve kolistin verilif yolu kayıt edildi.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen veriler standart bir veri formuna kaydedildikten sonra istatistik programına (STATA 9.0, Tx-USA) aktarıldı ve analiz edildi. İstatistik analiz sırasında tanımlayıcı parametreler hesaplandı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler “Student-t test” ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 01.05.2014-31.12.2014 tarihleri arasında kolistin kullanan 193 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kliniklere göre dağılımı Tablo 3’te sunulmuştur. Hastaların %53.9’u Reanimasyon, Hematoloji ve Göğüs Hastalıkları kliniklerinde yatmakta idi. Hastaların 115 (%59.6)’inin yoğun bakım ünitesinde yatışı vardı.

Tablo 4. Hastaların Yattığı Kliniklere Göre Dağılımı

Yattığı Servis	Hasta Sayısı
Reanimasyon	58
Hematoloji	28
Göğüs Hastalıkları	18
Beyin Cerrahisi	15
İç Hastalıkları YBU	14
Tıbbi Onkoloji	9
Nöroloji	9
Genel Cerrahi	8
Acil servis Gözlem	6
Kardiyovasküler Cerrahi	5
Enfeksiyon Hastalıkları	5
Gastroenteroloji	4
Diğer	14
Toplam	193

Hastaların yaşlarına göre dağılımına baktığımızda, hastaların ortalama yaşının 58.2 (min:18 - max:93) olduğu izlendi. 193 hastanın 52’sinin (%26.9) hastaneye yatış nedeni malignitedir. Maligniteyi 43 (%22.3) hasta ile solunum sıkıntısı, 24 (%12.4) hasta ile nörolojik problemler, 18 (%9.3) hasta ile intra-abdominal olay izlemektedir. Kolistin hastalara yatışının ortalama 20. gününde başlanmıştır. Kolistin başlanan 193 hastanın, 99’unda kültür sonucuna, 13’ünde gram boyama sonucuna göre olmak üzere toplam 112’sine (%58) etkene yönelik olarak başlanmıştır (Tablo 5). Ampirik tedavi başlanan 81 hastanın 54’ünde (%66.6) çoklu ilaç dirençli, kolistin duyarlı etken mikroorganizma üretilmiştir.

Tablo 5. Kolistin başlama kriteri

	Hasta sayısı
Etkene Yönelik	99
Gram İnceleme Sonucuna Göre	13
Ampirik	81
Toplam	193

Kolistin başlanan hastalarda toplam 164 etken mikroorganizma üretilmiştir. Kolistin en çok *Acinetobacter spp.* üreyen hastalarda kullanılmıştır. *Acinetobacter spp.* toplam 93 hastada etken olup, daha sonra sırası ile 29 hastada *Klebsiella spp.*, 28 hastada *Pseudomonas spp.*, 7 hastada *E. coli*, 5 hastada *Enterobacter spp.*, 1 hastada da *Citrobacter spp.* etken olarak izlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Etken mikroorganizmalar

Etken	Sayı	Oran (%)
<i>Acinetobacter spp</i>	93	56.7
<i>Klebsiella spp.</i> ,	29	17.7
<i>Pseudomonas spp</i>	28	17.1
<i>E. coli</i>	7	4.3
<i>Enterobacter spp</i>	5	3
<i>Citrobacter spp.</i>	1	0.6
Toplam	164	100

Etkenlerin duyarlılıkları incelendiğinde, *Acinetobacter spp.* suşlarının 89 (%95.7) tanesi kolistin duyarlı iken, 4 (%4.3) tanesi kolistine dirençli olarak saptandı. *Klebsiella spp.* izolatlarını 28'i (%96.6) kolistin duyarlı olup, 1 (%3.5) tanesi kolistine dirençli idi. *Citrobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşlarının tamamının kolistin duyarlı oldukları görüldü. *E.coli* suşlarının 1'i (%14.3) kolistine dirençli iken, 6 (%85.7) tanesi kolistin duyarlı idi. *Enterobacter spp.* izolatlarının ise 4 (%80) tanesi kolistin duyarlı iken, 1 (%20) tanesi kolistine dirençli idi. Toplamda üretilen bakteriler arasında kolistin direnç oranı %4.3 idi. (Tablo 7)

Tablo 7. Kolistin duyarlılık oranları

Bakteri	Sayı	Direnç (%)
<i>Acinetobacter spp</i>	93	4.3
<i>Klebsiella spp.</i> ,	29	3.4
<i>Pseudomonas spp</i>	28	0
<i>E. coli</i>	7	14.3
<i>Enterobacter spp</i>	5	20
<i>Citrobacter spp.</i>	1	0
Toplam	164	4

Etken bakterilerin amikasin, karbapenem ve tigesiklin duyarlılık oranları ise Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Amikasin, karbapenem, tigesiklin duyarlılık oranları

Bakteri/Etken	Amikasin	Karbapenem	Tigesiklin
	Direnç%	Direnç%	Direnç%
<i>Acinetobacter spp</i>	78	95.7	75
<i>Klebsiella spp.</i> ,	23.1	48.1	54.6
<i>Pseudomonas spp</i>	48.1	74.1	-
<i>E. coli</i>	14.2	14.2	0
<i>Enterobacter spp</i>	20	80	33.3
<i>Citrobacter spp.</i>	0	100	-

Kolistin alan hastalarda saptanan enfeksiyon odakları incelendiğinde, en sık rastlanan odağın akciğer olduğu, sekiz hastada ise herhangi bir odak saptanamadığı görülmüştür (Tablo 9). Odak saptanamayan hastaların tamamı, hematolojik maligniteli febril nötropenik atak geçiren hastalardı.

Tablo 9. Kolistin kullanan hastalarda enfeksiyon odakları

Odak	Sayı	Oran%
Akciğer	96	49.7
Bakteremi	30	15.5
Yumuşak doku	20	10.3
İntraabdominal odak	18	9.3
Üriner sistem	15	7.8
Santral sinir sistemi	6	3.1
Odak yok	8	4.2
Toplam	193	100

Intravenöz kolistin başlanan hastaların, 19 (%13.3) tanesine kreatinin yüksek olması nedeni ile doz ayarlanarak başlanmıştır. Kreatinin düzeyi normal olan 124

(%86.7) hastanın 100 (%80.6) tanesine 3x150 mg, 24 (%19.4) tanesine 3x100 mg dozunda başlanmıştır. Sadece dört hastaya kolistin yükleme dozu verildiği saptanmıştır. Yetmiş hastaya inhaler tedavi başlanmıştır. İnhaler tedavi alan hastaların tamamına kolistin 2x75 mg dozunda verilmiştir. Yirmi hastaya inhaler ve İV tedavi birlikte verilmiştir. İntratekal kolistin beş hastaya ve tedavi dozu 1x10 mg/gün olacak şekilde verilmiştir. İntratekal kolistin, İV kolistin ile birlikte verilmiştir.

Kolistin tedavisi alan 193 hastanın ek hastalıkları incelendiğinde, 21 tanesinde akut veya kronik böbrek yetmezliğinin olduğu görülmüştür. Altmış hastaya malignite eşlik ederken, 17 hastada bronşektazi, 16 hastada hipertansiyon, 13 hastada nörolojik hastalık, 9 hastada ise diyabet saptanmıştır. Yirmi bir hasta ise kullandığı ilaçlar nedeni ile immunsupresif kabul edilmiştir. İntravenöz tedavi ortalama 13.8 ± 8.0 gün (ortanca 13), inhaler tedavi ortalama 14.6 ± 7.2 gün (ortanca 14), intratekal tedavi ortalama 12 ± 1.8 gün (ortanca 12) verilmiştir.

Kolistin alan hastaların 187 tanesi (%96.9), tedavisini en az bir antibiyotik ile kombine olarak almıştır. 35 hastada ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonu uygulanmıştır. Kombinasyonda %58.8 oranında karbapenem kullanılmıştır. Kombinasyonda kullanılan diğer antibiyotikler ve oranları Tablo 10'da verilmiştir.

Kolistin hastalara ortalama hastaneye yatışlarının 20. günü başlamıştır. Sadece 18 hasta kolistin öncesi antibiyotik kullanmamıştır. Kolistin öncesi antibiyotik kullanan hastaların %60.9'ü karbapenem, %25.5'si piperasilin- tazobaktam kullanmıştır. 166 hasta kolistin tedavisini tamamlarken, 27 hastada çeşitli nedenlerle kolistin kesilmiştir. Kolistin kesilme nedeni, 13 hastada nefrotoksisite, yedi hastada direnç, altı hastada nörotoksisite, bir hastada da yanıt alınamamasıdır. Kolistin tedavisi alırken, 40 hastada yan etki gelişmiştir. Yan etkiler ve oranları Tablo 11'da verilmiştir.

Tablo 10. Kombinasyonda kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik Adı	Sayı	Oran%
Karbapenem	110	58.8
Piperasilin-Tazobaktam	21	11.2
Karbapenem+Tigesiklin	15	8
Tigesiklin	4	2.1
Tigesiklin+Sulbaktam	4	2.1
Karbapenem+Sulbaktam	4	2.1
Sulbaktam	3	1.6
Sefepim	3	1.6
Karbapenem+aminoglikozit	3	1.6
Diğer	20	10.7
Toplam	187	100

Tablo 11. Kolistin yan etkileri

Yan etki	Hasta Sayısı	Oran%
Nefrotoksisite	33	25.4
Nörotoksisite	7	3.6
Bronkospazm	0	0
Alerji	0	0
Toplam	40	29

130 hastanın tedavi başlangıcında kreatinin seviyesinin normal veya RIFLE kriterlerine göre “Risk” kategorisinde olduğu tespit edilmiştir. Tedavinin 3. gününde 125 hastanın, tedavinin 7. gününde 105 hastanın, tedavinin bitiminde ise 97 hastanın kreatinin seviyesinin normal veya “Risk” kategorisinde olduğu, bir başka ifade ile nefrotoksisite gelişmediği görülmüştür. Nefrotoksisite gelişen hastaların tedavi sürecinde kontrast madde ve nefrotoksik ilaç kullanımı incelenmiştir. Kolistin tedavisi alan hastaların 56 tanesinin beraberinde nefrotoksik ilaç ve kontrast madde kullanımı olduğu görülmüştür. Nefrotoksik ilaç olarak, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, diüretik, vankomisin, aminoglikozid, Lipozomal Amphoteresin B, gansiklovir kullanılmıştır. Nefrotoksisite nedeni ile tedavisi kesilen 13 hastanın üç tanesinde (%23.3) beraberinde nefrotoksik ilaç kullanımı olduğu görülmüştür. Kolistin alırken beraberinde nefrotoksik ilaç alan 56 hastanın 17’sinde kreatinin düzeyinde yükselme tespit edilmiştir. Aynı şekilde nefrotoksisite gelişen 33 hasta incelendiğinde 11 tanesinin beraberinde nefrotoksik ilaç aldığı izlenmiştir. Eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı ile kreatin düzeyinde anlamlı bir artış olmamıştır ($P=0.91$). Nefrotoksisitenin yaş ilerledikçe arttığı görülmüştür ($P=0.0004$). Nefrotoksisite

gelişmeyen grupta yaş ortalaması 49.4 ± 1.7 iken, nefrotoksisite gelişen grupta yaş ortalaması 60.63 ± 2.2 bulunmuştur. Nefrotoksisite yönünden kadın erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P=1.32$). Kolistinin iv tedavi kullanım süresini incelediğimizde, nefrotoksisite gelişen hastalarda kolistin ortalama 13.9 gün, gelişmeyen hastalarda ortalama 13.8 gün kullanılmıştır ($P=0.47$). Yükleme dozu verilen dört hastada nefrotoksisite gelişmemiştir.

Nörotoksisite 7 hastada görülmüştür. Nörotoksisite gelişen beş hastada parestezi, bir hastada ataksi, bir hastada ise ataksi ve parestezi birlikte gelişmiştir. Üç hastada nörotoksisite 2. günde, bir hastada 3. günde, iki hastada 4. günde, bir hastada ise 8. günde gelişmiştir.

Kolistin kullanan 107 (%55.4) hastada klinik yanıt alınmışken, 86 (%44.6) hastada yanıt alınmamıştır. Tedaviye klinik yanıt süresi ortalama 5.25 ± 3.2 (ortanca 4) gündür. Kontrol kültürü gönderilen 82 hastanın 64'ünde (%78), mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmışken, 18 (%22) hastada eradikasyon sağlanamamıştır. Mikrobiyolojik eradikasyon süresi ortalama 6.21 ± 3.4 (ortanca 6) gündür. Tedavi sonunda 108 (%56) hastada şifa sağlanmıştır. Yetmiş dokuz (%40.9) hasta eksitus olurken, 6 (%3.1) hasta dış merkeze transfer olmuştur. Eksitus olan hastaların yaş ortalaması 63.9 ± 2 iken , eksitus olmayan hastalarda 53.5 ± 1.7 'dir ($P \leq 0.001$). Pnömoni ile izlenen hastalarda intravenöz, tek başına inhaler veya intravenöz+inhaler kullanım arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır ($P=1.17$). Yükleme dozu yapılan dört hastanın 3'ünde şifa gözlenmiştir. Yükleme yapılan ve yapılmayan hastalarda mortalite benzerdir ($P=0.56$).

V.TARTIŞMA

Antimikrobial direnç, tüm dünyada insan sağlığını tehdit etmektedir. Tedavi seçenekleri her geçen gün azalmakta iken, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbidite giderek artmaktadır (37). Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda da kolistin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kolistin, siklik yapıli katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir. 1947 yılında keşfedilen polimiksinler, 1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1980 yılında ciddi nefrotoksik yan etkileri nedeni ile kullanımından vazgeçilmiştir. Günümüzde gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda çoklu ilaç direnci nedeni ile tekrar kullanıma girmiştir.

Kolistinin kullanılan formları ve dozları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların esas nedenini piyasada CMS veya baz kolistin içeren farklı formülasyonların varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazılarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanmaktadır. Yaklaşık 1 mg baz kolistin, 2.67 mg CMS'a eşittir. Saf kolistin baz için 1 mg 30.000 IU'ye eşit iken, 1 mg CMS 12.500 IU'dir (8). Türkiye'deki preparat 150 mg kolistin baz aktivitesine sahip olup, CMS içerir. Bir ön ilaç olan CMS, vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür (3). Bu durum kolistin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin zor anlaşılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle yeni çalışmalar yapıldıkça kolistin dozunda revizyona gidilmektedir. Bu durumun, yeni doz önerilerine uyumu geciktirdiğı ve aynı hastanede bile farklı doz uygulamalarına neden olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda İV başlangıç dozunun kimi hastalarda 3x100 mg, kimi hastalarda ise 3x150 mg olduğu görülmüştür. Aynı şekilde nefrotoksisite nedeni ile doz azaltılması yapılan hastalarda da kreatinin klirensinden bağımsız olarak 3x50mg ve 2x150mg şeklinde uygulamalar görülmüştür.

Kolistin konsantrasyon bağımlı hızlı bakterisidal etkili bir ajandır (17). Yapılan çalışmalarda konsantrasyon bağımlı bir antibiyotik olmasına rağmen istenilen serum seviyesine ulaşmak için günlük dozun 3'e bölünerek verilmesi önerilmiştir. Çünkü antibakteriyel etkinliği belirleyen esas farmakodinamik parametre konsantrasyon zaman eğrisinde, eğri altında kalan alanın MİK'e oranıdır (AUC/MİK). Aynı şekilde hastalarda istenilen MİK (2 mg/L) değerine ancak 2.-3. günde ulaşılabilirdi bu nedenle yükleme dozunun önemli olduğu vurgulanmıştır (1). Bizim çalışmamızda da intravenöz kullanımda kolistinin kreatin yüksekliği olmayan, doz ayarı gerekmeyen hastalarda 3 eşit doza bölünerek verildiği saptanmıştır. Ancak hastanemizde kolistin yükleme dozu uygulaması yoğun bakım hastalarında bile kullanılmamış, 193 hastanın sadece dördüne yükleme dozu verilmiştir.

İnhaler kullanımda doz 2x75-150 mg, intratekal tedavide doz 1x5-10mg/gün olarak önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da inhaler tedavi alan hastaların tamamında bu önerilere uyumlu şekilde kolistin 2x75 mg, intratekal tedavi alanlar ise 1x10mg/gün olarak verilmiştir.

Kolistin; *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Yersinia pseudotuberculosis* ve *Bordetella pertussis*'e karşı bakterisidal etki gösterir (3). Bizim çalışmamıza dahil olan hastalarda etken bakteriler; *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*'dir. Etken bakterilerin kolistin duyarlılık oranlarına baktığımız zaman *Acinetobacter spp.*'de oran %95.7, *Klebsiella spp.*'de oran %96.6, *Pseudomonas spp.*'de ve *Citrobacter spp.*'de oran %100, *Escherichia coli*'de oran %85.7, *Enterobacter spp.*'de oran %80 saptanmıştır. Yapılan bir çok çalışmada *Acinetobacter spp.*'nin kolistin direnci <%7 şeklinde belirtilmiştir (31). UHESA 2013 verilerinde Türkiye genelinde kolistin dirençli *A.baumannii* oranı 5.8'dir. Bizim çalışmamızda da bu oran %4.3 olarak bulunmuştur. Literatürde kolistin direnç gelişimi için en önemli risk faktörünün uzun süreli kolistin kullanımı olduğu belirtilmiştir ancak süre konusunda net bir bilgi yoktur (29). Bizim çalışmamızda kolistin direnci gelişen hastalar ortalama 19.9± 9.4 (10-34) gün kolistin kullanmıştır.

Kolistin direnç oluşumunu önlemek için en etkin strateji olarak, kolistinin diğer antimikrobiallerle kombine kullanımı önerilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da hastaların %96.9'u kolistini başka bir antibiyotik ile kombine olarak almıştır. Kombinasyonda en çok karbapenem kullanılmıştır. Kolistin direnci gelişen hastalarımız da kombine tedavi almıştır: Üç hastada karbapenem, iki hastada karabapenem ve tigesiklin, bir hastada piperasilin-tazobaktam, bir hastada da sefepim ile kombinasyon yapılmıştır. Kolistin direncini azaltmanın yanında, kolistinin klinik etkinliğini arttırmak için de kombinasyon tedavileri önerilmektedir (14). Kolistinin kombinasyon tedavisi içerisinde tercih edilmesinin önemli nedenlerinden biri de, mikroorganizmanın sadece kolistine duyarlı olduğu halde, karbapenem kullanımı sonucunda bakteri hücre duvarında çıkan kısmi harabiyet ile hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliğinin zamana bağlı artışıdır (15). Karbapenem, tigesiklin, fosfomisin, sulbaktam, rifampisin'in kolistin ile kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış ve kombine tedavinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (31).

Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'nin etken olduğu bakteriyeminin tedavisinde kolistin monoterapisi ile kolistin rifampisin kombinasyonları karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisi ile yüksek klinik başarı sağlandığı görülmüştür (38).

Kolistin ve karbapenem kombinasyonları için yapılan *in vitro* sinerji çalışmalarında, özellikle *Acinetobacter baumannii* için yüksek sinerji oranları, düşük antagonizma, düşük direnç gelişimi görülmüştür. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, 1054 bakteri izolatu kullanılmış ve kolistin karbapenem sinerji oranları değerlendirilmiştir. Sinerji oranı, *Acinetobacter baumannii* için %77, *Klebsiella pneumoniae* için %44, *Pseudomonas aeruginosa* için %50 saptanmıştır. Üç bakteri için en yüksek sinerji oranı doripenem ile görülmüştür. Aynı çalışmada *A. baumannii* için kolistin ile kombinasyonda, meropenem ile imipeneme göre daha yüksek sinerji oranı bulunmuşken, *P. aeruginosa* için imipenem meropenemden daha yüksek sinerji oranına sahiptir (39). Kolistin monoterapisi ile kombinasyon tedavileri alan hastalar arasında mortalite oranları karşılaştırıldığında, kolistin monoterapisi ile mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (40). Kolistinin kombine kullanımını öneren çalışmalar yanında kombinasyon tedavisinin, monoterapiye üstünlüğünün olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur.

A. baumannii'nin etken olduğu ventilatör ilişkili pnömoni nedeni ile tedavi alan 70 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, kolistin monoterapisi, karbapenemle kombinasyon ve sulbaktamla kombinasyon karşılaştırılmış ve üç grup arasında klinik yanıt, mortalite ve mikrobiyolojik yanıt açısından istatistiksel bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak bu çalışmada da mikrobiyolojik ve klinik yanıt oranı, karbapenem kombinasyonu grubunda daha yüksektir (41). *A. baumannii* tedavisinde kolistin ve kolistin rifampisin kombinasyonunu değerlendiren derleme bir çalışmada, kombinasyon tedavisi ile mikrobiyolojik yanıt oranlarının %60-100'e kadar ulaştığı ancak enfeksiyon ilişkili mortalite açısından aralarında fark olmadığı ifade edilmiştir (42).

Bizim çalışmamızda hastaların %96.9'u kolistini en az bir antibiyotik ile kombine olarak almıştır. Tek başına kolistin alan hastalar, genel durumu iyi, bronşiyal kolonizasyonu olan, kolistin inhaler tedavisi alan hastalardır. İntravenöz ve intratekal kolistin kullanılan hastaların tamamında beraberinde başka bir antibiyotik uygulanmıştı (Tablo 10). Kombinasyonda kullanılacak olan antibakteriyel ajan seçilirken öncelikle duyarlı olduğu beta-laktam grubu bir antibiyotik tercih edilmiştir. Ancak duyarlı olduğu bir antibiyotik yoksa kombinasyonda karbapenemler tercih edilmiştir. Çalışmamızda kolistini tek başına alan hastaların tamamında klinik ve mikrobiyolojik yanıt alınmıştır. Ancak daha öncede belirtildiği gibi, bu hastalar genel durumları iyi olan, serviste takip edilen, başlangıçta da lökositozu ve ateşi olmayan hastalardır. Mikrobiyolojik yanıt alamadığımız 18 hastanın tamamı kombinasyon tedavisi alırken, 18 hastanın 11'inde kombinasyonda karbapenem tercih edilmiştir. Çalışmamızı yaptığımız dönemde rifampisin ile kombinasyon görülmemiştir.

Kolistin pnömoni, bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, kateter enfeksiyonları, menenjit ve cerrahi alan enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Kolistinin tüm endikasyonlarda başka bir grup antibiyotikle kombine şekilde verilmesi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda kolistin, pnömoni, bakteriyemi, yumuşak doku enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmıştır. Sekiz

hastada ise herhangi bir odak saptanamamıştır. Odak saptanamayan hastaların hematolojik maligniteli, febril nötropenik hastalar olduğu görülmüştür.

Kolistinin intravenöz, intratekal, inhaler, intraventriküler kullanımı vardır. Kolistinin aerosolize inhalasyon formları kistik fibrozisli hastalarda ortaya çıkan çoklu antibiyotik direncine sahip *P.aeruginosa* kaynaklı bronşiyal enfeksiyonların veya kolonizasyonunun tedavisi ile sınırlandırılmışken, günümüzde kistik fibrosiz dışındaki hasta popülasyonunda da giderek artan kullanıma sahiptir (43). Yapılan bir klinik çalışmada İV ve inhaler kolistin karşılaştırılmış ve balgamdaki kolistin konsantrasyonu inhaler kullanımda İV uygulamaya göre daha yüksek bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda, 70 hasta inhaler tedavi almış olup, bunların 20 tanesi inhaler ve intravenöz tedaviyi birlikte almıştır. Ancak tek başına inhaler tedavi alan hastalar ile inhaler ve intravenöz tedaviyi birlikte alan hastaların mortalite oranları arasında fark saptanamamıştır ($P=1.17$).

Kolistin 99 hastada kültür sonucuna, 13 hastada gram boyama sonucuna göre olmak üzere hastaların %58'ine etkene yönelik başlanmıştır. Ampirik tedavi başlanan hastaların %66.6'sında çoklu ilaç dirençli, kolistin duyarlı etken mikroorganizma üretilmiştir. Uygunsuz kolistin kullanımının da kolistin direncini tetiklemesi nedeni ile, kolistini ampirik tedavide seçerken, hastanın yattığı servisin bakteri florasını ve direnç oranlarını bilerek hareket etmek ve kolistini diğer antibiyotiklere dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda tercih etmek gerekmektedir.

Çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların neden olduğu menenjitlerde intratekal kolistin kullanımı önerilmektedir (24). Bizim çalışmamızda 5 hastaya intratekal tedavi verilmiştir. İntratekal tedavi verilen hastaların 2 tanesi etkene yönelik tedavi başlanırken, 3 tanesine ampirik tedavi başlanmıştır. Ampirik başlanan hastaların 2'sinde etken üretilmiştir. Bir hastada ise tedavi ampirik olarak devam etmiştir. Menenjit hastalarının 3'ünün beyin omirilik sıvısında *Acinetobacter spp.*, 1'inde *Klebsiella spp.* üretilmiştir.

Kolistin tedavisi alan 33 (%25.4) hastada nefrotoksisite, 7 (%3.6) hastada nörotoksisite, gelişmiştir. Hastalarda kolistine bağlı alerji ve bronkospazm görülmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen 193 hastanın 166'sı kolistin tedavisini tamamlamış olup, 13 hastada nefrotoksisite, 7 hastada direnç gelişimi, 6 hastada nörotoksisite, 1 hastada da yanıt alınamaması nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır. Yapılan bir çalışmada hastaların %78'inde, kolistine bağlı nefrotoksisitenin ilk 7 günde geliştiği belirtilmiştir (45). Çalışmamızda da benzer şekilde tedavinin 3. günde nefrotoksisite oranı %3.8 iken, 7. günde bu oran %19.2'e yükselmiştir. Nefrotoksisite gelişimini önlemek için hastaların kolistin dozunun vücut ağırlığına göre verilmesi önerilmiştir. Kolistin dozu 5mg/kg/gün üzerinde olması halinde nefrotoksisite riskinin arttığı belirtilmiştir (46). Çalışmamız retrospektif olması nedeni ile hastaların kiloları belirlenememiştir. Bu neden ile hastaların kilogram başına kaç mg doz aldıkları tespit edilememiştir.

Hastanın aldığı total dozun nefrotoksisiteye etkisi de net değildir (46). Çalışmamızda da nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların kolistin kullanım süreleri arasında fark saptanmamıştır ($P=0.47$). Ancak süreler arasında fark olmamasında nefrotoksisite gelişen hastalarda kolistin tedavisinin erken kesilmesinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Yükleme dozu verilen dört hastamızda nefrotoksisite gelişmemiştir. Ancak sayı yeterli olmaması nedeni ile yükleme dozu verilmesinin nefrotoksisite üzerine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda nefrotoksisite gelişme sıklığı %0-36 olarak belirtilmiştir (4,46). Bizim çalışmamızda nefrotoksisite gelişme sıklığı %25.4 olarak bulunmuştur. Literatürde kolistin kullanan hastalarda renal hasar (injury) oluşma oranı %5-47, yetmezlik (failure) oluşma oranı %13-80 olarak belirtilmiştir. Ancak kayıp (lost) ve son dönem (end-stage) yetmezlik gelişme oranları ile ilgili veriler mortalite ve taburculuk nedeni ile net değildir (46). Çalışmamızda bulunan %25.4'lük nefrotoksisite oranı da aynı şekilde hasar ve yetmezlik gelişim oranıdır. Kayıp için en az 4 hafta, son dönem böbrek yetmezliği için en az 3 ay hastayı izlemek gerektiği için bu veriler tespit edilememiştir.

Yapılan çalışmalarda, aminoglikozid, vankomisin, İV kontrast madde, diüretik, non-steroid antiinflatuar ajan, Amfoterisin B ile birlikte kolistin kullanımının

nefrotoksisiteye etkisi incelenmiştir. Bazı çalışmalarda tek değişkenli analizde kolistin ile birlikte nefrotoksik ajan kullanımının, kolistin nefrotoksisitesini artırdığı görülsede yapılan çok değişkenli analizlerde etkisinin olmadığı izlenmiştir (46). Bizim çalışmamızda, kolistin alan hastaların 56'sı (%29.2), beraberinde nefrotoksik bir ajan kullanmakta idi. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde bunun nefrotoksisite gelişimine etkisinin olmadığı görüldü ($P=0.91$). Yapılan çalışmalarda hastaların altıncı ve yedinci dekatta olması, nefrotoksisite için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (47). Çalışmamızda da nefrotoksisite gelişmesini belirleyen tek faktörün hastanın yaşı olduğu gözlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda nefrotoksisite gelişen hastaların yaş ortalaması 60.6 ± 2.2 iken nefrotoksisite gelişmeyenlerde 49.4 ± 1.7 idi ($P<0.001$). Nefrotoksisite gelişiminde cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Literatürde de buna dair veri yoktur.

Nörotoksisiteye bağlı olarak parastezi, görsel değişiklikler, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromusküler blokaj gelişimi izlenebilir. Kolistin kullanımına bağlı nörotoksisite oranı %0-7 olarak belirtilmiştir (3,4). Çalışmamızda nörotoksisite yedi hastada görülmüştür. Nörotoksisite gelişen beş hastada parastezi, bir hastada ataksi, bir hastada ise ataksi ve parastezi birlikte gelişmiştir. Hastaların üç tanesinde nörotoksisite 2. günde gelişmiştir. Nörotoksisite gelişen hastaların altısında tedavi kesilmiştir. Bulgular kolistin kesildikten sonra hızla gerileme göstermiştir. Peroral parastezi gelişen bir hasta ise yakın takip ile kolistin almaya devam etmiştir. Tedavisine devam edilen hastanın şikayet ve bulgularında tedavi bitimine kadar bir ilerleme olmamıştır.

Pnömoni, bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, kateter ilişkili enfeksiyon, cerrahi alan enfeksiyonu ve sinüzit tanısı alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada kolistin yanıt oranı %69.8, tedaviye yanıtsızlık oranı %25.6 olarak verilmiştir (22). *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu ventilatör ilişkili pnömonisi olan 35 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kolistin ve imipenem-silastatin karşılaştırılmıştır. Mortalite oranları sırası ile %38 ve %35.7 saptanmış ve aralarında fark olmadığı belirtilmiştir (48). Kolistin inhalelerin etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada 90 günlük takipte kistik fibrozisli hastaların hastaneye yatış ve antibiyotik kullanımının belirgin derecede azaldığı, ancak az sayıda hasta ile yapılan

başka bir çalışmada ise kolistin inhaler ile plasebo arasında oral antibiyotik kullanım ve hastaneye yatış açısından fark olmadığı saptanmıştır (49).

Yunanistan’da bir merkezde inhaler kolistin ile yapılan başka bir çalışmada ise sadece kolistin duyarlı gram-negatif basillerin neden olduğu pnömonilerde inhaler kolistin etkinliği %80 bulunmuştur (50). Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakterilerin etken olduğu menenjit tedavisinde intravenöz kolistine ek olarak intratekal kolistin verilmesi daha etkili bulunmuştur (13).

Bizim çalışmamızda kolistin tedavisi alan 193 hastanın 107’sinde (%55.4) klinik yanıt alınmışken, 86’sında (%44.5) klinik yanıt alınamamıştır. Kolistin ile hedeflenen MİK (2mg/L) değerinin üzerindeki konsantrasyonlara ancak 2 ila 3 günde ulaşılabilir (1). Bu nedenle yükleme dozunun yapılması önerilir. Bizim çalışmamızda klinik yanıt süresi ortalama 5.25 ± 3.2 (ortanca 4)’tür. Yükleme dozu yapılmaması, hedef MİK değerine ulaşmada ve klinik yanıt süremizde gecikmeye neden olmuş olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen 82 hastadan kontrol kültürleri gönderilmiş, bunların 18’inde (%21.9) mikrobiyolojik eradikasyon sağlanamamıştır. Yedi hastada kolistin direnci gelişmiş, diğer 11 hastada ise üreyen mikroorganizma kolistin duyarlı olmasına rağmen mikrobiyolojik eradikasyon sağlanamamıştır. Tedavi sonunda şifa oranı %56, mortalite oranı %40.9’dur. Yükleme dozu verilen hastalarda mortalite oranı %25’dir. Yükleme dozunun mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır ($P=0.56$). Ancak yükleme dozu verilen hasta sayısının az olması (4 hasta) nedeni ile bu istatistiksel değerlendirme çok anlamlı değildir. Yine de tüm hastalarda mortalite %40.9 iken yükleme dozu yapılan hastalarda %25 olması ve bu hastalarda yan etki sıklığının artmaması, yükleme dozunun daha sık kullanılması gerektiğini göstermektedir. Mortalite üzerinde yaşın etkisi incelendiğinde ileri yaşın, nefrotoksisiteyi olduğu gibi, mortaliteyi de artırdığı saptanmıştır ($P \leq 0.001$).

VI.SONUÇ

Çoklu ilaç dirençli bakteriler, genellikle hastane enfeksiyonlarında görülmektedir. Bizim çalışmamızda kolistin hastaların hastaneye yatışlarının ortalama 20. gününde başlanmış olup, hastaların %90.7'si kolistin öncesi bir antibiyotik kullanmıştır. Hastaların %60.9'u kolistin öncesi karbapenem kullanmıştır. Bu durum hastalarda karbapenem direncini tetiklemiştir. Karbapenem direncinin artması, gram negatif bakteri enfeksiyonlarında tedavi seçeneğinin sadece kolistin ve tigesiklin ile sınırlanmasına neden olmaktadır. Bu neden ile elimizdeki sınırlı seçeneklerden biri olan kolistine direnç gelişimini önlemek için, kolistin farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin özümserenerek, kolistinin uygun endikasyonlarda uygun doz, uygun süre ve uygun kombinasyonlarla kullanılması gerekmektedir.

VII. ÖZET

Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Kolistin Uygulamasının Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kolistin, siklik yapıli katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir. Konsantrasyon bağımlı bir antibiyotiktir. Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin karmaşık olması nedeni ile, kolistin uygulamalarında farklılıklar olmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde kolistin kullanımını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya 01.05.2014-31.12.2014 tarihleri arasındaki sekiz aylık sürede Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde yatmakta olan ve 18 yaşından büyük olup, ampirik veya etkene yönelik olarak kolistin alan tüm hastalar (193 hasta) dahil edildi. Hastalar eczane kayıtları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tespit edildi. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, yattığı servis, ek hastalıkları, enfeksiyon hastalığı, var ise kültür sonuçları ve duyarlılıkları, kolistin dozu ve süresi, beraberinde kullanılan antibiyotikler ve nefrotoksik ajanlar, tedavi etkinliği ve yan etki gelişimi, klinik ve mikrobiyolojik yanıt kayıt altına alındı. Hastaların klinik yanıtları beyaz küre sayısı, c-reaktif protein ve ateş dikkate alınarak değerlendirildi.

Kolistin kullanan hastaların uzun süredir hastanede yatan, çoklu ilaç dirençli gram negatif mikroorganizmalar ile enfekte olmuş veya enfekte olduğu düşünülen hastalar olduğu tespit edildi. Kolistin hastaların yatışlarının ortalama 20. gününde başlanmıştı. IV ve intratekal kolistin alan tüm hastalara kolistinin başka bir antimikrobiyal ile kombine olarak uygulandığı tespit edildi. Kombinasyonda öncelikle karbapenemlerin tercih edildiği görüldü.

Özellikle IV kolistin tedavisi alan hastalarda, kolistin dozlarında farklılık olduğu, yükleme dozunun büyük oranda (%98) uygulanmadığı tespit edildi. İnhaler ve intratekal tedavi dozlarının literatür önerilerine uygun şekilde verildiği görüldü. İntratekal tedavi uygulamalarında kolistin mutlaka intravenöz uygulama ile birlikte verilirken, inhaler tedavi uygulamalarında kimi zaman inhaler kolistinin tek başına

verildiği görüldü. Tek başına inhale kolistin uygulaması ile inhale ve IV kolistin beraber verildiği hastalar karşılaştırıldığında şifa oranlarında bir fark gözlemlenmedi.

Kolistin kullanımı sırasında yan etki olarak en çok nefrotoksisite (%25.4) ardından nörotoksisite (%3.6) geliştiği görüldü. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli istatistik analizde nefrotoksisite gelişmesinde etkili tek faktörün, ileri yaş olduğu tespit edildi ($P=0.0004$). Çalışmaya alınan hastalar içinde 19 hastada kolistin tedavisi yan etki nedeniyle sonlandırılmıştı. Etken mikroorganizmalar arasında kolistin direnç oranı %4.3 olup, direnç gelişen hastaların direnç gelişmeden önce ortalama 19.9 ± 9.4 gün kolistin kullandıkları tespit edildi. Kolistin tedavisi alan hastalarda şifa oranı %56 idi ve tüm hastalarda mortaliteyi belirleyen en önemli faktörün ileri yaş (63.9 ± 2) olduğu görüldü ($P=0.001$).

Çalışmanın sonucunda, çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında sınırlı tedavi seçeneklerinden biri olan kolistin en sık görülen yan etkisinin nefrotoksisite olduğu (%25.4) ancak bu yan etkinin nadiren tedavi kesilmesine yol açtığı, IV kolistin uygulaması ile ilgili olarak hastanemizde farklı uygulamalar olduğu, ilaç prospektüsünde ve literatürde önerilen yükleme dozunun hastaların çok önemli bir kısmında (%98) uygulanmadığı görülmüştür. Kolistin direnci henüz önemli bir sorun olmamasına rağmen direnç gelişen hastaların tamamının öncesinde kolistin kullandığı gözlemlendiğinden direnç gelişimini önlemek için kolistin uygun endikasyonlarda, uygun doz ve sürede kullanılmasının önemli olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: : çoklu ilaç dirençli bakteriyel enfeksiyon, kolistimetat sodyum, kolistin, nefrotoksisite, polimiksin,

VIII. SUMMARY

Assessment of Colistin Treatment in Multi-Drug Resistant Gram Negative Bacterial Infections

Colistin which is a concentration-dependent antibiotic belongs to the polymyxin group of cyclic cationic polypeptide antibiotics. Application of colistin varies due to its complex pharmacokinetic and pharmacodynamic features. In this study, we aimed to evaluate the use of colistin in our hospital.

All the patients (193) who were hospitalized in Ankara University Medical Faculty Hospital between the dates of 01 May 2014-31 December 2014 (8 months long period), older than 18 years of age and received specific or empiric colistin treatment, were enrolled in this study. The patients were identified from information management system of the hospital and on pharmacy registries. Patient data were retrospectively scanned. Age, gender, hospital wards, comorbidities, site of infection, culture results and susceptibilities (if known), doses and durations of colistin treatment, concomitant antibiotics and nephrotoxic agents, effectivity of the treatment, side effects, clinical and microbiological responses were recorded. Clinical responses of the patients were evaluated by considering white blood cell count, c-reactive protein and fever.

Colistin was usually used empirically or in patients whose cultures grew multiple drug resistant gram negative microorganisms. Colistin was administered approximately on the 20th day of hospital admission. Carbapenems were the most choiced drug in combination therapy.

Colistin doses were detected to be different and loading dose was not administered in 98% of patients. Inhaler and intrathecal treatment doses were administered in accordance with the literature suggestions. Intrathecal colistin administration was always followed by IV colistin administration however occasionally single inhaler colistin was administered. When single inhaler colistin and inhaler-IV colistin combination were compared, no difference was found in cure

rates.

Most common side effect therapy was nephrotoxicity (25,4%) and neurotoxicity (3.6%) . The univariate and multivariate analyses revealed that the advanced age was the only factor which affected the development of nephrotoxicity ($P= 0.0004$). Colistin treatment was terminated in 19 patients out of 193 due to the side effects. Rate of colistin resistance among infectious agents was 4,3%. The colistin resistance was developed on the 19.9 ± 9.4 days of the treatment. Cure rates in colistin receiving patients was 56% and the most crucial factor determining the mortality was the advanced age (63.9 ± 2) ($P=0.001$).

As a result of the study, colistin is one of a limited number of treatment options for multiple drug resistant gram negative bacterial infections and nephrotoxicity is the most common side effect (25,4%) of colistin. However the treatment was rarely terminated because of the nephrotoxicity . Different practices of IV colistin application are preferred in our hospital; the loading dose suggested in drug prospectuses and literature are not adopted in most cases (98%). Although colistin resistance is not an important issue today, observation of resistance development in colistin using patients consider us that colistin should be used only when indicated and in appropriate dose and durations in order to avoid development of resistance.

Key words: multi-drug resistant bacterial infection, colistimethate sodium, colistin, nephrotoxicity, polymyxin

IX: KAYNAKLAR

1. M.Boisson, N.Gregoire,W. Couet, O.Mimoz . Colistin in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica* 2013;79:200-208.
2. Li J,Nation RL, Coulthard K, In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolate from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:4907-10
3. Phillip J.Bergen, Cornelia B. Landersdorfer, Jing Zhang,Miao Zhao, Hee Ji Lee,Roger L.Nation and Jian Li. *Diagnosis Microbiology and Infectious Disease* 2012;74: 213-223
4. Giamarellou H.multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010;36: 50-4
5. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infectious Diseases* 2006;6:589-601
6. Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Current Opinion in Critical Care* 2007;13:592-7
7. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jaarkowski A, Forrest A, Bulitta JB, Tsuji BT. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamic and dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279-91
8. Şua Sümer, Nebahat Dikici. Kolistin. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(4):182-187
9. Li J,Nation RL, Coulthard K, In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolate from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:4907-10
10. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, Kopterides P, Souli M, armaganidis A, Giamarellou H. Colistin-resistant isolates of *klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:1206-15
11. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, Diamopoulou E, Baltopoulos G. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:4907-10
12. Colimycin 150 mg, Koçak farma prospektüs,2015

13. Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri FF, Stassi G, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis succesfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. International Journal of Infection Diseases 2010;14:572-9
14. Roger L Nation, Jian Li, Otto Cars, William Couet, Michael N Dudley, Keith S Kaye, Johan W Mouton, David L Paterson, Vincent H Tam, Ursula Theuretzbacher, Brian T Tsuji, John D Turnidge. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. Lancet Infectious Diseases 2015;15:225-34
15. Halis Akalın, Kolistin, ANKEM dergisi 2007;21(Ek 2):26-28
16. Phillip J Bergen, Jian Li and Roger L Nation. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. Current Opinion in Pharmacology 2011;11:464-469
17. Keith S. Kaye, Donald Kaye; Polymyxins (Polymyxin B and Colistin), Chapter 32; Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Elsevier, United States, 2010;p:469
18. Çiğdem Bal Kayacan. Antimikrobiyal İlaçların Farmakokinetik Ve Farmakodinamik Özellikleri, Bölüm III, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2008; sayfa 262-263
19. Keith S. Kaye, Donald Kaye; Polymyxins (Polymyxin B and Colistin), Chapter 31; Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Saunders Elsevier, Canada. 2015;p:404
20. <http://www.sanfordguide.com> , (13.07.2015)
21. S. M. Garanzik, J. Li, V. Thamlikutkil et all. Population Pharmacokinetics Of Colistin Methanesulfonate And Formed Colistin İn Critically Patients From A Multicenter Study Provide Dosing Suggestions For Various Categories Of Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 3284–3294
22. 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. Clinical Microbiology and Infection 2005;11:115-21
23. Yapa S, Li J, Porter CJ, Nation RL, Patel K, McIntosh MP, Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate in rats: achieving sustained lung concentrations of colistin for targeting respiratory infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013;57:5087-95
24. G. De Pascale, A. Pompucci, R. Maviglia, Spanu T, Bello G, Mangiola A, Scoppettuolo G, Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intrathecal and intravenous colistin. Minerva Anestesiologica 2010;76:957-60
25. Rattanaumpawan P, Ungrasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. Journal of Infection 2011 Feb;62(2): 187-190

26. Hejnar P, Kolar M, Hajek V. Characteristics of *Acinetobacter* strains(phenotype classification, antibiotic susceptibility and production of β -lactamases) isolated from haemocultures from patients at the Teaching Hospital in Olomouc. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae* 1999;142:73-7
27. H. Selçuk Özger, Ömer Karaşahin, Gülçin Telli, Murat Dizbay. Nozokomiyal *Klebsiella* Türleri Arasında Karbapenem Direnç Sıklığı Ve Fenotipik Yöntemlerle Direncin Değerlendirilmesi. *Flora Dergisi* 2012; 17(3): 103-110
28. Saverio Giuseppe Parisi, Andrea Bartolini, Erica Santacatterina, Castellani E, Ghirardo R, Berto A, Franchin E, Menegotto N, De Canale E, Tommasini T, Rinaldi R, Basso M, Stefoni S, Palu G. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 to December 2014. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:244
29. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy* 2008; 52:351-2
30. Juthamas Inchai, Chalerm Liwsrisakun, Theerakorn Theerakittikul. Risk factors of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in a Medical Intensive Care Unit of University hospital in Thailand. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2015:1-5
31. Yun Cai, Dong Chai, Rui Wang, Beibei Liang and Nan Bai. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012; 67:1607-1605
32. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:1163-7
33. Esra Şahin, Zehra Yürüken, Jülide Sedef Göçmen. Toplumdan kazanılmış çoklu ilaç dirençli nonfermentatif gram negatif bakterilerde duyarlılık sonuçları. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2012;5(1):15-19
34. Neslihan Çelik, Gülseren Savaş, Alev Soylu. Hastanemizde 2011 – 2013 Yılları Arasında Enfeksiyon Etkeni Olarak Kabul Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2014;18(1):175-412

35. Güliden Yılmaz, İlkay Taşdan Sibel Kaymakçı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 2013 Yılında Saptanan Hastane Enfeksiyonu Etkeni Mikrorganizmaların Direnç Oranları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2014;18(1)175-412
36. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri, 2013 (<http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/>)
37. Walker, B., Barrett, S., Polasky, S., Galaz, V., Folke, C., Engström G. Ackerman F, Arrow K, Carpenter S, Chopra K, Daily G, Ehlic P, Hughes T, Kautsky N, Levin S, Maler KG, Shogren J, Vincent J, Xepapadeas T, de Zeeuw A. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. Science. 2009; 325,1345-1346
38. Durante-Mangoni E. Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M., Murino P., Basetti M., Malacarne P., Petrosillo N., Galdieri N., Mocavero P., Corcione A, Viscoli C., zarrilli R., Galo C., Utili R., Colistin and rifampisin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clinical Infectious Diseases 2013;57:349-585
39. Oren Zusman, Tower Avni, Leonard Leibovici, Amos Adler, Lena Friberg, Theodouli Stergiopolou, Yehuda Carmeli, Mical Paul. Systematic Review And Meta-Analysis Of In Vitro Synergy Of Polymyxins And Carbapenems. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013;57:p. 5104-5111
40. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Caudo R, Bassetti M. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. Clinical Infectious Diseases 2012;55:943-50
41. Yılmaz GR, Güven T, Güber R, Koçak Tufan Z, İzdes S, Tasyaran MA, Acıkgöz ZC. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. The Journal of Infection in Developing Countries 2015;18;9(5):476-485
42. Mohammad Al-Shaer, PharmD, Lama H. Nazer, Kherallah M. Rifampicin as adjunct to colistin therapy in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Annals of Pharmacotherapy 2014, 48(6) 766-771
43. Barret M, Bushby SR, Wilkinson S. Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins, British Journal Pharmacology Chemother 1964;23:552-74

44. Yapa S, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J, Clark D, Poole S, Williams E, Porter CJ, Nation RL, McIntosh MP. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014;58:2570-79
45. Pogoe J, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, Lephart P, Kaye KS. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(9):879-884
46. Matthew Pike, PharmD, FCCP, FASHP. Polymyxin-Induced Nephrotoxicity: Focus on Literature Utilizing the RIFLE Classification Scheme of Acute Kidney Injury. *Journal of Pharmacy Practice* 2014, Vol. 27(6) 554-56
47. DeRyke C, Crawford A, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(10)4503-4505
48. J.Garnacho-Montero, Ortiz-Leyba, F.J. Jimenez-Jimenez, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, Gallego-Lara SL, Madrazo-Osuna J. Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator- Associated Pneumonia with Intravenous Colistin: A comparison with Imipenem-susceptible VAP. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:111-8
49. Luis Maiz, Rosa M Giron, Casilda Oliveira, Quintana E, Lamas A, Pastor D, Canton R, Mensa J. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013;14(9):1135-1149
50. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, Korbila IP, Ionnidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram(-) nosocomial pneumonia: A case series. *Respiratory Medicine* 2009;103,707-713