

# Intravenous Colistin Use in Children: Single-Center Experience

## Çocuklarda İntravenöz Kolistin Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

Eren Çağan<sup>1</sup>, Ahmet Soysal<sup>2</sup>, Mustafa Bakır<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Gaziantep, Türkiye

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

### Abstract

**Objective:** Colistin, a bactericidal antibiotic, was used in the 1960s for the treatment of infections by gram-negative bacteria. Because of its side effects and the development of safer drugs, its use was abandoned in the 1980s. In infections within clinics where multi-drug-resistant gram-negative bacteria (MDRGNB) (especially *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.*) are present, colistin usage is suggested if there is drug resistance to any other antibiotics. Nephrotoxicity is one of the commonly observed adverse effects following intravenous (IV) administration of colistin. Nephrotoxicity is dose-dependent and reversible. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of colistin in MDRGNB infections occurring in pediatric and neonatal patients.

**Material and Methods:** The files of all patients under the age of 18 who were given IV colistin treatment, apart from inhaler treatments, were retrospectively investigated. Demographic characteristics of patients, risk factors for systemic infection, causative microorganisms, and susceptibilities and side effects of colistin were evaluated.

**Results:** Twenty-three patients meeting the criteria were included in the study. The median age was 2 years (4 days-17 years). Colistin was used for infections caused by MDR *Acinetobacter baumannii* 78.2% (18/23) and MDR *Pseudomonas aeruginosa* 21.8% (5/23). MDR *A. baumannii* was found growing in the blood cultures of 15 patients and in the urine, wound, and respiratory sample of 1 patient. MDR *P. aeruginosa* was found in respiratory samples of 4 patients and the blood culture of 1 patient. The duration of treatment with colistin was a median of 13 (4-30) days. All patients were given additional antibiotics with colistin. The most commonly used antibiotics were carbapenems (13 patients), with 5 patients given sulbactam-ampicillin, 4 given ciprofloxacin, and 3 given aminoglycoside. One patient died during treatment with colistin. No patient developed nephrotoxicity or neurotoxicity.

**Conclusion:** It appears that IV colistin use is effective and safe for MDRGNB treatment in pediatric patients. (*J Pediatr Inf* 2014; 8: 153-8)

**Key words:** Colistin, gram-negative bacterial infections, hospital infections, antibiotic resistance

### Özet

**Amaç:** Bakterisidal bir antibiyotik olan kolistin 1960 öncesinde gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. 1980'li yıllarda yan etkileri nedeniyle ve daha güvenli ilaçların bulunması ile birlikte kullanımı terk edilmiştir. Klinikte çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriler (ÇİDGNB) (özellikle *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.*) ile oluşan enfeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç varlığında kullanılması önerilmektedir. Nefrotoksisite kolistin intravenöz (İV) verilmesi sonrası en fazla ortaya çıkan yan etkidir. Nefrotoksisite doz bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür. Bu çalışmanın amacı çocuklarda ve yenidoğanlarda ÇİDGNB ile meydana gelen enfeksiyonlarda kolistin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** İnhaler tedaviler hariç İV kolistin tedavisi verilen 18 yaş altı tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, sistemik enfeksiyon için risk faktörleri, etken mikroorganizmalar ve duyarlılıkları, kolistin yan etkileri açısından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kriterleri karşılayan 23 hasta çalışmaya alındı. Ortanca yaş ikiydi (4 gün-17 yaş). Kolistin %78,2 (18/23) Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *Acinetobacter baumannii*, %21,8 (5/23) ise ÇİD *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı kullanıldı. ÇİD *A. baumannii* 15 hastada kan kültüründe, birer hastada ise idrar, yara ve solunum örneği kültürlerinde üredi. ÇİD *P. aeruginosa* ise dört hastada solunum örneklerinde, bir hastada ise kan kültüründe üredi. Kolistin tedavi süresinin ortanca değeri 13 (4-30) gündü. Tüm hastalara kolistin yanında ek antibiyotik verildi. En fazla verilen antibiyotik karbapenemler iken (13 hasta), beş hastaya sulbaktam-ampisilin, dört hastaya siprofloksasin, üç hastaya da aminoglikozid tedavileri verildi. Bir hasta kolistin tedavisi sırasında kaybedildi. Hiçbir hastada nefrotoksisite ve nörotoksisite gelişmedi.

**Sonuç:** Çocuk hastalarda ÇİDGNB enfeksiyonlarının tedavisinde İV kolistin kullanımı etkili ve güvenli görünmektedir. (*J Pediatr Inf* 2014; 8: 153-8)

**Anahtar kelimeler:** Kolistin, gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar, antibiyotik direnci, hastane enfeksiyonları

Received/Geliş Tarihi:  
16.07.2014

Accepted/Kabul Tarihi:  
04.12.2014

### Correspondence

#### Address

#### Yazışma Adresi:

Eren Çağan, Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Gaziantep, Türkiye  
Phone: +90 342 360 08 88  
E-mail: erencagan@gmail.com

This study was presented at the 8<sup>th</sup> National Pediatric Infectious Diseases Congress, Antalya (10-14.05.2013) and 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2014), Milan, Italy (28.05.-01.06.2013)

Bu çalışma 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya (10-14.05.2013) ve 31. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2014), Milano, İtalya (28.05.-01.06.2013) da sunulmuştur.

©Copyright 2014 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2014

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine

www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

DOI:10.5152/ced.2014.1821



## Giriş

Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriler (ÇİDGNB) beta laktamlar, aminoglikozidler, kinolonlar ve karbapenemler gibi en az üç farklı antibiyotik grubuna karşı intrinsek direnç gösteren bakteriler olarak tanımlanır. Nozokomiyal çoklu ilaç dirençli (ÇİD) mikroorganizmalar dünyada çok yaygındır ve insidans giderek artmaktadır (1, 2). Bu nedenle bu organizmalar ile mücadele edebilmek için yeni ilaçlar araştırılmaktadır (3). Eski bir ilaç olan ancak olası yan etkileri sebebi ile kullanımından kaçınılan kolistin bakterisidal etkinliği nedeniyle kullanımı giderek artmaktadır (4-6). Erişkinlerde son dönem hastalarda sistemik kolistin kullanımı ile ilgili birçok yayın bulunmaktadır (7, 8). Çocuklarda ise kolistin etkinliği ve güvenilirliği hakkındaki çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmada çocuk hastalarda kolistin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çoğunluğu pediatri yoğun bakım ve çocuk cerrahisi yoğun bakım servislerinde olmak üzere yenidoğan yoğun bakım, pediatri servisleri ve diğer cerrahi servislerde ÇİDGNB karşı sistemik kolistin verilen çocuk hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Ocak 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında kan, endotrakeal aspirat, yara yeri sürüntüsü, idrar ve balgam kültürlerinde ÇİD *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olup sistemik kolistin ile tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı. Üç günden daha az süre ile kolistin kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet vs.), tıbbi geçmişi (sistemik enfeksiyon için risk faktörleri, komorbidite) santral venöz kateter (SVK), foley kateter, endotrakeal tüp, trakeostomi kanülü gibi tıbbi araçların varlığı, kolistin öncesinde ve eş zamanlı kullandığı ilaçlar, etken mikroorganizmanın tipi ve antimikrobiyal duyarlılığı, kolistin verilme yolu, dozu, kolistin yan etkileri, antimikrobiyal tedavinin sonuçları ve prognoz kaydedildi. Hastaların üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), hematolojik değerleri takip edildi.

Çoklu ilaç direnci en az üç antibiyotik grubuna karşı direnç olarak kabul edildi. Nozokomiyal enfeksiyon tanımı Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre konuldu (9). Klinik gidiş, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme ve bakteriyolojik yanıt göre karar verildi. Klinik yanıt kolistin tedavisinin sonunda enfeksiyonun klinik bulguların tamamen düzelmesine göre karar verildi. Klinik yanıtızsızlık ise başlangıç semptomların devam etmesine, daha da kötüleşmesine veya yeni enfeksiyon gelişimine göre karar verildi. Bakteriyolojik yanıt etken mikroorganizmanın kontrol kültürlerde üreme

olmamasına göre, yanıtızsızlık ise mikroorganizmanın persiste etmesine göre karar verildi. Mikrobiyolojik duyarlılık Clinical and Laboratory Standards Institute tanım rehberlerine göre yorumlandı (10).

Renal yetmezlik hastanın yaşına göre kreatinin değerlerinin üzerine çıkmasına göre karar verildi. Hastada böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer nedenler açısından takip edildi. Kolistin tedavisi sırasında ortaya çıkan nörolojik yan etkiler (nöromusküler blokaj, bilinç değişikliği, nöbet, vertigo, kas güçsüzlüğü ve apne) kaydedildi.

Gram negatif basillerin idendifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıkları için VITEK 2 otomatize sistemleri kullanıldı (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Kolistin duyarlılığı E-test ile bakıldı.

## İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Release 16.0; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılıma uymayan değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) değerler ile verildi.

## Bulgular

Ocak 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında kolistin tedavisi verilen 23 hasta değerlendirildi. İki kez kolistin kullanma epizodu olan hasta yoktu. Bütün hastalara colistimetate sodium (1 mg kolistin = 12 500 IU) intravenöz (İV) olarak verildi.

İlaç dozları vücut ağırlığına ve kreatin klirensine göre ayarlandı. Tüm hastalara kolistin tedavisi kültür antibiyogram sonuçları elde edildikten sonra verildi. Yirmi hasta kolistin tedavisi öncesi antimikrobiyal tedavi alıyordu. Yirmi hastanın 18'i kolistin tedavisi öncesi karbapenem tedavisi almaktaydı. Hastalardan 13'ü (%56,5) erkek 10'u (%43,5) kızdı. Hastaların yaşının ortanca değeri iki (4 gün-17 yaş) yıldı. Kolistin tedavi süresinin ortanca değeri 13 (4-30) gündü. Kolistin tedavisine başlanmadan önce hastaların hastanede kalış sürelerinin ortanca değeri 20 (0-90) gündü. Üç hasta kültür sonuçları ile başka merkezlerden hastanemize gelmişti ve kolistin tedavileri hastanemizde başlanmıştı. Tedavi öncesi-sonrası ortalama üre değerleri; 14,6±6,1 ve 14,2±4,8 mg/dL, tedavi öncesi-sonrası ortalama kreatinin değerleri sırasıyla 0,47±0,27 ve 0,45±0,25 mg/dL idi. Kolistin %78,2 (18/23) oranında ÇİD *A. baumannii*, %21,8 (5/23) oranında ise ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı kullanıldı. Hem *A. baumannii* hem de *P. aeruginosa* enfeksiyonları sadece kolistin duyarlıydı. ÇİD *A. baumannii* 15 hastada kan kültüründe, birer hastada da idrar, yara ve solunum örneklerin-

de üredi. ÇİD *P. aeruginosa* ise dört hastada solunum örneklerinde, bir hastada kan kültüründe üredi (Tablo 1). Tüm hastalara kolistin yanında ek antibiyotik verildi. En fazla verilen antibiyotik karbapenemler iken (13 hasta), azalan sırayla beş hastaya ampisilin-sulbaktam, dört hastaya siprofloksasin, üç hastaya da aminoglikozid tedavileri verildi (Tablo 2). Bu hastalardan ikisi kolistin, siprofloksasin ve amikasin, bir hasta ise kolistin, imipenem ve amikasin şeklinde tedavi almaktaydı. On hasta kolistin ile beraber değişen sayılarda aminoglikozid, vankomisin, siprofloksasin, radyokontrast madde gibi nefrotoksik ilaç almaktaydı (Tablo 2). Duedonal atrezisi ve situs inversus totalisi olan dört günlük bir hasta kolistin ile beraber van-

**Tablo 1.** ÇİDGNB\* Neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonların klinik karakteristikleri, mikrobiyolojik bulguları ve demografik verileri

<b>Yaş [ortanca (min-max)]</b>	<b>2 (4 gün-17 yıl)</b>
<b>Üç yaş altı hasta [n (%)]</b>	<b>13 (56,5)</b>
<b>Erkek [n (%)]</b>	<b>10 (43,4)</b>
<b>Altta yatan hastalık [n (%)]</b>	<b>22 (95,6)</b>
Kronik nörolojik ve nöromusküler hastalık	14 (60,8)
Doğumsal kalp hastalığı+prematürite+ kronik akciğer hastalığı	1 (4,3)
Malignite	1 (4,3)
Cerrahi	1 (4,3)
Prematürite	1 (4,3)
Down sendromu	1 (4,3)
İmmün süpressif tedavi	1 (4,3)
Kronik böbrek yetmezliği	1 (4,3)
Nefrotik sendrom	1 (4,3)
<b>Mekanik ventilasyon [n (%)]</b>	<b>7 (30,4)</b>
<b>Mekanik ventilasyon süresi [ortanca (min-max)]</b>	<b>20 (2-75)</b>
<b>Enfeksiyon öncesi hastanede kalış süresi [ortanca (min-max)]</b>	<b>20 (0-90)</b>
<b>İnvaziv alet kullanımı [n (%)]</b>	
Trakeostomi	7 (30,4)
Santral venöz veya arteriyal kateter	5 (21,7)
Endotrakeal tüp	4 (17,3)
<b>Mikroorganizma [n (%)]</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18 (78,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (17,8)
<b>Mikroorganizmanın izolasyon bölgesi [n (%)]</b>	
Kan	16 (69,5)
Solunum örneği	5 (21,7)
İdrar	1 (4,3)
Yara sürüntüsü	1 (4,3)

\*ÇİDGNB: Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteriler; \*\*KBY: Kronik böbrek yetmezliği

komisin, amikasin, siprofloksasin almakta idi. Ondört gün süre ile tedavi verilen bu hastada antibiyotik ilişkili yan etki gözlenmedi. Ancak başka bir enfeksiyon atağı sırasında kaybedildi.

Çoklu ilaç dirençli gram negatif basil üremesi olan hastalarda en sık altta yatan hastalık kronik nörolojik hastalıklardır (%60,8). Doğumsal kalp hastalığı, cerrahi uygulamalar, prematürite, immün süpressif tedavi, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malignite, nefrotik sendrom ve Down sendromu ise diğer predispozan faktörlerdir (Tablo 1).

**Tablo 2.** Nozokomiyal enfeksiyonların özellikleri ve kolistin tedavisinin sonuçları

<b>Tedavi endikasyonu</b>	<b>[n (%)]</b>
KAE**	16 (69,5)
Pnömoni	3 (13)
VİP*	2 (8,6)
Üriner sistem enfeksiyonu	1 (4,3)
Dekubit ülser enfeksiyonu	1 (4,3)
Kolistin ile birlikte kullanılan antibiyotikler [n (%)]	
Karbapenemler	13 (56,5)
Ampisilin/sulbaktam	5 (21,7)
Vankomisin	4 (17,3)
Florokinolonlar	4 (17,3)
Aminoglikozidler	3 (13)
Linezolid	1 (4,3)
Tedavi süresi [(ortanca) (min-max)]	13 (4-30)
Kolistin yan etkileri	3 (13)
Karaciğer enzim yüksekliği (geçici)	2 (8,6)
İshal	1 (4,3)
Nörolojik	0 (0)
Böbrek	0 (0)
Nörolojik hastalık, sedasyon ve aneljezik kullanımı [n (%)]	14 (60,8)
Eşlik eden nefrotoksik ilaç kullanımı [n (%)]	
Florokinolonlar	4 (17,3)
Vankomisin	4 (17,3)
Aminoglikozid	3 (13)
Radyokontrast ajanlar	1 (4,3)
Tedavi sonuçları [n (%)]	
Mikrobiyolojik yanıt	23 (100)
Klinik yanıt	22 (95,6)
Ölüm	1 (4,3)
Yan etki nedeni ile tedavi kesilmesi	0 (0)
Klinik yanıtızsızlık nedeni ile tedavi değişimi	0 (0)

VİP: Ventilator ilişkili pnömoni; KAE: Kan akım enfeksiyonu

Kolistin; kan akım enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve dekubit ülser enfeksiyonları için kullanıldı (Tablo 2).

Bütün hastalara kolistin İV olarak verildi. Hiçbir hastaya intraventriküler ve/veya intratekal kolistin verilmedi. Sadece inhaler kolistin alan hastalar çalışmaya alınmadı. Kistik fibrozisli bir hastaya 7,5 mg/kg/gün üç dozda, son dönem böbrek yetmezliği olan bir hastaya 1,5 mg/kg/36 saat dozunda verildi. Bu iki hasta dışındaki tüm hastalara kolistin 5 mg/kg/gün üç dozda verildi.

Kolistin kullanımı sırasında hiçbir hastanın böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olmadı. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde nörolojik yan etki (nöbet, bilinç değişikliği, vertigo, kas güçsüzlüğü, nöromuskuler blok ve apne), elektrolit bozukluğu ve sitopeni gelişmedi. Sadece iki hastada hafif derecede karaciğer enzim yüksekliği oldu. Bu hastalardan biri kolistin ile eş zamanlı olarak ampisilin-sulbaktam alırken, diğer hasta eş zamanlı olarak imipenem tedavisi almaktaydı. Her iki hastasında kesin tanısı konmamış nöromuskular hastalıkları vardı. Bu hastaların tedavi kesildikten sonra karaciğer enzimleri normale geldi.

Bir hastada kolistin tedavisi sırasında hastada ishal gelişti. Dışkıda üç kez bakılan *Clostridium difficile* toksin, parazit, amip ve giardia antijeni, adenovirus, rotavirus antijeni negatifti. Gaita kültüründe üreme olmadı. Bu hastada kolistin ile eş zamanlı olarak siprofloksasin tedavisi almaktaydı. Tedavi bitiminde hastanın ishalide düzeldi.

Tedavi sırasında bir hasta öldü. Bu hasta 30 haftalık prematür doğum öyküsü olan, yaklaşık 75 gündür ventilatörde izlenen, doğumsal diyafragma hernisi, akciğer hipoplazisi, trunkus arteriozusu olan bir hastaydı. Bu hastada ÇİD *A. baumannii* ilişkili kan akım enfeksiyonu vardı. Kolistin tedavisinin 24. günündeydi. Kolistin tedavisi başlanmadan önce 33 gündür imipenem ve 39 gündür vankomisin tedavisi almakta idi. Bu hastada eksitus nedeninin primer hastalıklar veya enfeksiyon nedeniyle olup olmadığı ayırt edilemedi.

Hiçbir hastada kolistin karşı direnç tespit edilmedi.

## Tartışma

Nozokomiyal ÇİDGNB ortaya çıkması GNB'lere hızlı bakterisidal etkisi olan kolistine ilgiyi arttırmıştır (4). Kolistin neredeyse tüm *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Klebsiella* spp. karşı etkindir (11). Biz bu çalışmada nozokomiyal ÇİDGNB enfeksiyonu olan 23 hastada İV kolistin kullanımını inceledik. Hasta sayımız az olmakla birlikte kolistini hayatı tehdit eden ÇİDGNB'lere karşı oldukça etkin ve güvenli bulduk.

Daha önce kolistin kullanımını inceleyen erişkin çalışmalarında klinik başarı oranı %57-100 oranında iken, mortalite oranları %0-62 arasında değişen oranlar bulun-

muştur (12). Ülkemizde Karbuz ve ark. (12) üçüncü seviye çocuk yoğun bakımlarda yaptıkları çalışmada klinik başarı oranı %73,7, enfeksiyon ile ilişkili mortalite oranı ise %15,7 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda mortalite oranı %4,3 bulunmuştur. Ancak hasta grupları incelendiğinde Karbuz ve ark. hastalarının tamamının üçüncü seviye yoğun bakımda yatan kritik hastalardan oluştuğu ve eşlik eden birçok komorbid faktörlerinin olduğu görülmüştür. Ölen hastalarının çoğunluğunda ventilatör ile ilişkili pnömoni ve bakteriyemiler oluşturmaktadır. Bizim hastalarımızın büyük kısmını yoğun bakım hastaları oluşturmakla beraber yoğun bakım ihtiyacı olmayan servis hastalarında bulunmaktadır. Ayrıca hasta sayımız Karbuz ve ark. hasta sayısına göre daha azdır. Bu nedenler ile enfeksiyon ile ilişkili mortalite oranlarımızın bu çalışmaya oranla daha düşük görüldüğü kanaatindeyiz.

Çocuklarda İV kolistin kullanımını inceleyen bir çalışmada; hastalara 40, 42, 46, 51, 70 ve 93 günü bulan uzun süreli ve yüksek doz kolistin kullanımına rağmen herhangi yan etki gözlenmemiştir (13). Bizim çalışmamızda en uzun süreli kolistin kullanım süresi 30 gündü ve standart doz tedavi uygulanmıştı. Bu dozlarda hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Daha önce yapılan pediyatrik çalışmalarda kolistin tedavisinin ÇİDGNB enfeksiyonlardaki başarı oranı %70-%86 olarak bildirilmiştir (1, 4, 6, 12). Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak başarıımız %100 iken, sağ kalım oranı %95,6 idi.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi klinik pratikte kolistin kombine kullanılmakla beraber, kombine kullanımın tekli kullanıma üstünlüğü klinik çalışmalarda gösterilememiştir (14-16). Bunun yanında kolistin *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında özellikle aminoglikozidler, karbapenemler ve rifampisin ile invitro sinerjik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (16-18).

Çocuk hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda doz 1,3-5 mg/kg/gün 2-4 doz olarak raporlanmıştır (1, 13, 19-21). Kolistinin maksimum dozu ise 7,5 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir (13). Biz kistik fibrozis ve böbrek yetmezliği olan iki hasta dışındaki tüm hastalarımıza 5 mg/kg/gün 3 dozda tedavi uyguladık.

Tedavi sırasında kolistine direnç gelişebilmektedir (13). Direnç gelişimi kolistin uzun süreli kullanımı, özellikle ventrikülit ve pnömoni gibi enfeksiyonlarda kolistin yüksek doku konsantrasyonuna ulaşamaması ile ilgili bir durumdur (13). Bizim hastalarımızda ise tedavi sırasında kolistine karşı direnç tespit edilmedi.

Kolistin kullanımına bağlı nefrotoksisite insidansının %0-14,3 arasında değişmektedir (22). Nefrotoksisite özellikle aminoglikozid gibi nefrotoksik ilaçların eş zamanlı kullanımı ile ortaya çıkmaktadır (13, 17, 18). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise nefrotoksisite %2,3 bulunmuştur (14). Ülkemizde üçüncü seviye yoğun bakımlarda

29 hastada 38 epizotta sistemik kolistin kullanımını inceleyen çalışmada sadece bir hasta da nefrotoksisite geliştiği tespit edilmiştir. Ancak bu hastada gelişen nefrotoksisitenin kolistin ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir (12). Nefrotoksisite kümülatif doz ile ilişkili bulunmuştur (22). Ancak nefrotoksisite ile kolistin serum konsantrasyonu ile ilgili bulunmamıştır (23). Bu nedenle kolistin serum seviyesinin rutin takip edilmesi önerilmemektedir.

Kolistin bağlı nefrotoksisite genellikle hafif ve ilaç kesilince normale dönmektedir (1, 4, 7, 24, 25). Bizim çalışmamızda aminoglikozid, vankomisin ve radyokontrast madde gibi nefrotoksik ajanlar ile eş zamanlı kullanımı olan vakalar olmasına rağmen hiçbir hastada nefrotoksisite tespit edilmemiştir. Her ne kadar vaka sayısı az olsa da; bu çalışma kolistin toksisitesinin sanıldığından daha az olduğunu göstermiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda kolistin nörotoksisite sık olarak bildirilmiştir (26). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda çok az ya da hiç tespit edilmemiştir (1, 4, 7, 12, 13, 21). Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada nörotoksisite tespit edilmedi. Bu durum kolistine bağlı nörotoksisitenin hiç gelişmemiş olmasından kaynaklanabileceği gibi, çalışmanın retrospektif yapılmış olmasından ve bu hastaların sedoanaljezi almış olmalarından da kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı basamağı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bir diğer dezavantajı ise hasta sayısının az olması ve yaş grubunun heterojen olmasıdır. Hastaların almış oldukları diğer tedaviler ve sedoanaljezikler özellikle nörolojik yan etkileri değerlendirmeyi zorlaştırmıştır. Ayrıca hastaların kolistine ek olarak başka ilaçlar alıyor olmaları kolistin tek başına değerlendirme fırsatı vermemiştir.

## Sonuç

Bizim çalışmamız her yaş grubundaki çocuklarda kolistin iyi tolere edildiğini göstermiştir. Hastalıkların şiddeti ve mortalitesi göz önüne alındığında yan etkiler kabul edilebilir düzeydedir. Kolistin ÇİDGNB ile meydana gelen enfeksiyonlarda oldukça etkin ve güvenilirdir. Kolistin ÇİDGNB ile meydana gelen enfeksiyonlara karşı "son çare" ilaçlardan biri olması nedeniyle akılcı kullanımı çok önemlidir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of this study.

**Informed Consent:** Written informed consent was not obtained due to the retrospective nature of this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.Ç., A.S., M.B.; Design - E.Ç., A.S.; Supervision - A.S., M.B.; Funding - E.Ç., A.S.;

Materials - E.Ç., A.S.; Data Collection and/or Processing - E.Ç.; Analysis and/or Interpretation - A.S., M.B.; Literature Review - E.Ç., A.S.; Writing - E.Ç., A.S.; Critical Review - A.S., M.B.; Other - E.Ç., A.S., M.B.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmanın retrospektif tasarımıyla etik kurul onayı alınmamıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımıyla etik kurul onayı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.Ç., A.S., M.B.; Tasarım - E.Ç., A.S.; Denetleme - A.S., M.B.; Kaynaklar - E.Ç., A.S.; Malzemeler - E.Ç., A.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - E.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - A.S., M.B.; Literatür Taraması - E.Ç., A.S.; Yazıyı Yazan - E.Ç., A.S.; Eleştirel İnceleme - A.S., M.B.; Diğer - E.Ç., A.S., M.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Goverman J, Weber JM, Keaney TJ, Sheridan RL. Intravenous colistin for the treatment of multi drug resistant, gram-negative infection in the pediatric burn population. *J Burn Care Res* 2007; 28: 421-6. [\[CrossRef\]](#)
2. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13.
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12. [\[CrossRef\]](#)
4. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M. Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. *Pediatr Int* 2010; 52: 410-4. [\[CrossRef\]](#)
5. Ramasubban S, Majumdar A, Das PS. Safety and efficacy of polymyxin B in multidrug resistant Gram-negative severe sepsis and septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2008; 12: 153-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Falagas ME, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 503. [\[CrossRef\]](#)
7. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 297-300. [\[CrossRef\]](#)

8. Durakovic N, Radojicic V, Boban A, Mrcic M, Sertic D, Serventi-Seiwerth R, Nemet D, Labar B. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis. *Intern Med* 2011, 50: 1009-13. [\[CrossRef\]](#)
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections 1988. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1991; 85: 818-27.
10. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. Document 2011; M100-S21.
11. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Karbuz A, Ozdemir H, Yaman A, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 19-24. [\[CrossRef\]](#)
13. Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 867-74. [\[CrossRef\]](#)
14. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1227-30. [\[CrossRef\]](#)
15. 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: 154-60. [\[CrossRef\]](#)
16. Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 816-27. [\[CrossRef\]](#)
17. 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. [\[CrossRef\]](#)
18. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 449-65. [\[CrossRef\]](#)
19. 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. [\[CrossRef\]](#)
20. Tamma PD, Lee CK. Use of colistin in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 534-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Rosanova M, Epelbaum C, Noman A, et al. Use of colistin in a pediatric burn unit in Argentina. *J Burn Care Res* 2009; 30: 612-5. [\[CrossRef\]](#)
22. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 504-7. [\[CrossRef\]](#)
23. 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. [\[CrossRef\]](#)
24. Tamma PD, Newland JG, Pannaraj PS, et al. The use of intravenous colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 17-22. [\[CrossRef\]](#)
25. Karli A, Paksu MS, Karadag A, et al. Colistin use in pediatric intensive care unit for severe nosocomial infections: experience of an university hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12: 32. [\[CrossRef\]](#)
26. Gupta S, Govil D, Kakar PN, et al. Colistin and polymyxin B: a re-emergence. *Indian J Crit Care Med* 2009; 13: 49-53. [\[CrossRef\]](#)