



# Kolistin

## Colistin

Şua SÜMER<sup>1</sup>, Nebahat DİKİCİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Selçuklu Medicine, University of Selçuk, Konya, Turkey

### ÖZET

Kolistin, siklik yapılı katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir. 1947 yılında keşfedilen polimiksinler, 1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllarda ciddi nefrotoksisite nedeniyle parenteral kullanımı terk edilerek, daha az toksik etkileri olan yeni grup antibiyotikler polimiksinlerin yerini almıştır. Son yıllarda izlenen çoklu ilaç direnci bulunan gram-negatif bakteriler (özellikle *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.*) ile oluşan infeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir. Klinikte, çoklu ilaç direnci bulunan mikroorganizmalar (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) ile oluşan infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç varlığında kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan özellikle hastane kökenli; pnömoni, bakteremi, cerrahi alan infeksiyonları, kateter infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonlarında, ayrıca kistik fibrozisli hastaların tedavisinde ve transplant hastalarındaki özellikle *P. aeruginosa* kolonizasyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Kolistinin dirençli infeksiyonlarda kullanılan formları ve dozları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların esas nedenini piyasada kolistimetat sodyum veya baz kolistin içeren farklı formülasyonların varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazlarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanmaktadır. Direnç sorununun giderek arttığı günümüzde eski antibiyotiklerden biri olan kolistin tekrar gündeme gelmiştir. Her ne kadar nozokomiyal infeksiyonlarda başarıyla kullanılsa da yan etkileri ve direnç gelişme riski her zaman göz önünde tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolistin, Nozokomiyal infeksiyon, Çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakteriyel infeksiyon.

Geliş Tarihi: 21/10/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 28/10/2010

### ABSTRACT

Colistin is a member of the cationic polypeptide antibiotics with cyclic structure among the polymyxin group. Polymyxins, discovered in 1947, have been used since 1962 in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria as a parenteral. In the 1980s due to serious nephrotoxicities parenteral usage was abandoned and new groups of antibiotics had replaced polymyxins. The increase in the frequency of gram-negative bacteria led infections (especially *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.*) and multi-drug resistant have brought the use of polymyxin recently back to the agenda. In infections within clinics where multi-drug resistant microorganisms (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) are present, colistin usage is suggested if there is drug resistance to all other antibiotics. Hence, colistin can be used with this particular aim



in resistant gram-negative bacteria led nosocomial pneumonia, bacteraemia, surgical area infections, catheter related infections, and urinary tract infections. Furthermore, it can also be used in the treatment of patients with cystic fibrosis and in transplant patients especially in the treatment of *P. aeruginosa* colonizations. The dosage and forms used around the globe differ from one country to another. The main reason of these differences is the presences of various formulas including colistimethate sodium or base colistin and the dosage of some product in milligram (mg) and of the others in international units (IU). In these days with the issue of drug resistance constantly increasing, the use of colistin, one of the former antibiotics, is on the agenda again. However effective its usage might be in nosocomial infections, adverse effect risks and the possibility of developing should always be taken into consideration.

**Key Words:** Colistin, Nosocomial infection, Multi-drug resistant gram-negative bacterial infection.

Received: 21/10/2010 • Accepted: 28/10/2010

**K**olistin, siklik yapılı katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir. 1947 yılında keşfedilen polimiksinler, 1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllarda ciddi nefrotoksiteleri nedeniyle parenteral kullanımı terk edilen polimiksinler, sadece topikal ve oral yoldan kullanımda kalmıştır. Bu dönemlerde keşfedilen, daha az toksik etkileri olan yeni grup antibiyotikler polimiksinlerin yerini almıştır (1,2).

Polimiksinlerin kullanım alanı, uzun bir süre sadece kistik fibrozisli hastalarda görülen, çoklu ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşan akciğer infeksiyonuyla sınırlandırılmıştır (1). Son yıllarda izlenen çoklu ilaç direnci bulunan gram-negatif bakteriler (özellikle *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.) ile oluşan infeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir (1,3).

Polimiksinler, *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus* tarafından ribozom dışı sentez edilen ürünlerdir. Kimyasal olarak beş farklı bileşikten (polimiksin A-E) oluşur. Klinikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır (1). Kolistinin iki farklı ticari formu mevcut olup, bunlar kolistimetat sodyum (kolistin metan sülfat, pentasodyum kolistimetansülfat, kolistin sülfonil metat) ve kolistin sülfat olarak adlandırılır. Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum, yapılarındaki yağ asitlerine göre farklı özellikler taşır. Kolistimetat sodyum, kolistin sülfata göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür. Kolistin sülfatın oral, topikal ve inhaler formları bulunmakla birlikte, oral emilimi olmadığı için

daha çok bağırsak dekontaminasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Kolistimetat sodyumun ise intravenöz (IV), intramusküler (IM) ve inhaler formları mevcut olup, intratekal ve intraventriküler olarak da dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarında kullanılabilir. Kolistin sülfat katyonik ve stabil bir molekül olmasına rağmen, kolistimetat sodyum kolistinin inaktif formu olduğu için aniyonik ve stabil olmayan bir moleküldür (1-5). Bir ön ilaç olan kolistimetat sodyum, vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür. Hidroliz işlemi vücut ısısında veya in vitro olarak test sistemlerinde gerçekleştirilebilir. Hidroliz antibakteriyel aktivite açısından önemli bir işlemdir (1,3-5).

### ETKİ MEKANİZMASI

Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik bir peptid olan kolistin, gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan ve anyonik yapıda olan lipopolisakkaridlere bağlanır. Lipopolisakkarid moleküllerini birarada stabil halde tutan divalen katyonların ( $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ) yerini değiştirerek, dış membranda bozulma ve permeabilite artışı sonucu bakterinin ölümüne neden olur (1,5,6). Antibakteriyel etkisine ek olarak kolistin, lipopolisakkaridin lipid A kısmına bağlanarak endotoksinin etkisini bloke eder. Bakterilerin kolistine duyarlılığı, hücre membranının içerdiği fosfolipid miktarı ve ortamda bulunan divalen katyonların düzeyi ile ilişkilidir (1).

### ETKİ SPEKTRUMU

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 etkinlik gösterir. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın neden olduğu infeksiyonlarda genellikle etkin olmakla birlikte, duyarlılığının değişken olabileceği unutulmamalıdır. Kolistine karşı bazı bakterilerde indüklenabilir direnç gelişimi izlenebilirken, başta gram-pozitif ve anaerob bakteriler olmak üzere bazı bakterilerde (*Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Morganella morgani*, *Neisseria* spp., *Brusella* spp. ve *Moraxella catarrhalis*) de doğal direnç görülür (1-4). Kolistinin bazı mikobakteri türlerine (*Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* ve *Mycobacterium smegmatis*) karşı da etkin olduğu bildirilmiştir (1).

### İN VİTRO DUYARLILIK

Kolistinin in vitro duyarlılığını belirlemede disk difüzyon ve dilüsyon yöntemleri kullanılmakla birlikte, referans laboratuvarları tarafından kabul edilen ortak bir minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri yoktur (Tablo 1). "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)", kolistin duyarlılığını saptamak amacıyla disk difüzyon yönteminin kullanımını önermemektedir. Disk difüzyon yöntemiyle alınan sonuçların dilüsyon yöntemiyle doğrulanması gerekmektedir (1,3).

### FARMAKOKİNETİK

Farmakokinetik olarak kolistin serum do-ruk konsantrasyonu IV kullanımında, IM kulla-

nıma göre daha yüksektir. Fakat serum düzeyi IV kullanımda hızlı düşüş göstermektedir. Kolistimetat sodyumun aktif formu olan kolistin, plazma proteinlerine %50 oranında bağlanır (3). Kolistinin dokulara dağılımı konusunda sınırlı bilgi vardır. Biliyer sistem, akciğer, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı (BOS), kemik ve eklem sıvılarına sınırlı düzeyde geçer. Yapılan in vitro çalışmalarda inflamasyon varlığında BOS'a serum düzeyinin %25'inin geçtiği gösterilmiştir. İnflamasyonun olmadığı durumlarda BOS'a geçiş oranı %5'tir. Kolistinin moleküler ağırlığının yüksek ve polaritesinin fazla olması nedeniyle doku dağılımının iyi olmadığı düşünülmektedir (3,7). Kolistimetat sodyumun %60'ı glomerüler filtrasyon yoluyla böbreklerden atılırken, diğer kısmı aktif form olan kolistine hidrolize olur. Kolistin renal tübüler reabsorpsiyona uğrar ve esas olarak böbrek dışı yollarla temizlenir. Böbrek dışı yollarla kolistin klerensinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır (3,5).

### FARMAKODİNAMİK

Kolistin, konsantrasyona bağlı hızlı bakterisidal aktivite gösteren bir antibiyotiktir (1). Yapılan çalışmalarda yüksek konsantrasyonda kullanıldığında *P. aeruginosa*'ya karşı postantibiyotik etkisi gösterilmiştir (3,5,6).

### KLİNİK KULLANIM

Klinikte, çoklu ilaç direnci bulunan mikroorganizmalar (*Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) ile oluşan infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç varlığında kullanılması önerilmektedir.

**Tablo 1. Kolistinin farklı referans laboratuvarlarına göre minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri (mg/L)**

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>	
	S	I	R	S	R	S	R
EUCAST	≤ 4	-	> 4	≤ 2	> 2	≤ 2	> 2
CLSI	≤ 2	4	≥ 8	≤ 2	≥ 4	-	-
BSAC	≤ 4	-	≥ 8	-	-	≤ 4	≥ 8
SFM	≤ 2	-	> 2	≤ 2	> 2	≤ 2	> 2

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute (USA), BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy, SFM: Societe de Francaise de Microbiologie.



Bu amaçla dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan özellikle hastane kökenli; pnömoni, bakteremi, cerrahi alan infeksiyonları, kateter infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonlarında, ayrıca kistik fibrozisli hastaların tedavisinde ve transplant hastalarındaki özellikle *P. aeruginosa* kolonizasyonlarının tedavisinde kullanılabilir (3,5).

Kolistinin klinik kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda kolistin ventilatörle ilişkili pnömonilerde, bakteremilerde, üriner sistem infeksiyonlarında, kateter infeksiyonlarında, menenjitlerde ve cerrahi alan infeksiyonlarında kullanılmıştır. Michalopoulos ve arkadaşları çeşitli yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören, çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'nin etken olduğu, pnömoni (%72), bakteremi (%33), üriner sistem infeksiyonu (%5), kateter ilişkili infeksiyon (%7), cerrahi alan infeksiyonu (%5) ve sinüzit (%2) tanısı alan hastaları değerlendirmiş (8). Kolistin tedavisi verilen hastalarda klinik yanıt oranı %69.8, klinik düzelleme oranı %4.7, tedaviye yanıtızlık oranı ise %25.6 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde yapılan çalışmalar incelendiğinde klinik yanıt oranlarının ventilatörle ilişkili pnömonilerde %25-70 arasında, bakteremilerde ise %60-80 arasında değiştiği görülmektedir (8-11). Çalışmalarda ventilatörle ilişkili pnömonilerde IV tedaviye inhaler formun eklenmesi, aynı şekilde menenjit tedavisinde ise IV tedaviye intratekal/intraventriküler tedavilerin eklenmesi önerilmektedir (12).

### İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Komplike ve dirençli infeksiyonların tedavisinde kolistinin tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombine kullanımı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Çalışmalarda kolistin ile rifampisin, karbapenemler ve minosiklin arasında sinerjistik etki in vitro olarak gösterilmiştir. Kolistin ve rifampisin kombinasyonunun; çoklu ilaç direnci olan ve OXA-58 karbapenemaz üreten *A. baumannii* suşlarında, kolistin ve minosiklin kombinasyonunun; imipenem dirençli *A. baumannii* suşlarında, kolistin ve meropenem kombinasyonunun ise; *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir (2,13-15).

### DİRENÇ MEKANİZMASI

Kolistine karşı değişik mekanizmalar ile direnç gelişimi görülür. Direnç gelişimi, kolistinin hücreye

bağlanma alanlarında ve dış membran polaritesinde azalmayla ilişkilidir. Direnç gelişiminde PmrA-PmrB ve PhoQ-PhoP regülatuar sistemleri rol oynar. Ayrıca, polimiksinler arasında da çapraz direnç görülür (2,3). Kolistin direnci ile ilgili yapılmış olan birçok çalışma mevcuttur. Yunanistan'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada, çoklu ilaç direnci bulunan patojenlerle infeksiyon nedeniyle kolistin kullanılan yoğun bakım hastalarında kolistine dirençli *K. pneumoniae* ile bronşiyal ve bağırsak kolonizasyon oranı %37 olarak saptanmıştır (16).

### KULLANIM ŞEKLİ

Kolistinin dirençli infeksiyonlarda kullanılan formları ve dozları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların esas nedenini piyasada kolistimetat sodyum veya baz kolistin içeren farklı formülasyonların varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazılarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanmaktadır. Yaklaşık olarak 1 mg baz kolistin, 2.67 mg kolistimetat sodyuma eşittir. Saf kolistin baz için 1 mg 30.000 IU'ye eşit iken, 1 mg kolistimetat sodyum 12.500 IU'dir. Farklı ülkelerde farklı formlar ve farklı birimler kullanılmaktadır (5).

Ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kolistimetat sodyum, böbrek fonksiyonları normal hastalarda 2.5-5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg), 2-4 dozda, IV kullanımda onay almıştır. İngiltere'de kolistimetat sodyum, hasta 60 kg'ın altında ise 4-6 mg/kg/gün, üç dozda IV olarak verilirken, hasta 60 kg'ın üstünde ise 3 x 80-160 mg veya 3 x 1-2 MIU (maksimum 480 mg veya 6 MIU) şeklinde uygulanmaktadır (1,3).

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kolistin dozunun ayarlanması gerekir. Sanford kılavuzunda (2010) önerilen dozlar; kreatinin klerensi normal ise 3 x 80-160 mg, kreatinin klerensi 50-90 mL/dakika ise 2 x 160 mg, kreatinin klerensi 10-50 mL/dakika ise 1 x 160 mg ve kreatinin klerensi < 10 mL/dakika ise 36 saatte bir 160 mg'dır. Ayrıca, hemodiyaliz hastalarına diyaliz sonrası 80 mg ek doz yapılması önerilmektedir (17,18). Doz ayarlaması ile ilgili olarak 2003 yılında yapılan bir çalışmada, böbrek fonksiyonları normal ise doz 2.5-5 mg/kg/gün olup, kreatinin



düzei 1.2-1.5 mg/dL ise 2.5-3.8 mg/kg/gün iki dozda, kreatinin düzei 1.6-2.5 mg/dL ise 2 mg/kg/gün tek dozda, kreatinin düzei  $\geq$  2.6 mg/dL ise 1.5 mg/kg dozunda, 48 saatte bir verilmesi önerilmektedir (9).

Ülkemizde polimiksin E'nin Nisan 2010 tarihinde ruhsat almış kolistimetat sodyum içeren preparatı (Colimycin IM/IV-Koçak Farma) mevcuttur. Ülkemizde bulunan preparat 150 mg kolistin baz aktivitesine sahip olup, 2.5-5 mg/kg/gün, 2-4 dozda verilmesi önerilen kolistimetat sodyum içerir. Uygulama kolaylığı açısından bu preparat 4.5 MIU kolistimetat sodyum içermektedir. Sulandırılmış formu 2 cc olup, 3-5 dakikada infüzyon şeklinde verilir. Ülkemizde genellikle böbrek fonksiyonu normal olan hastalara tedavide 3 x 1-2 MIU kolistimetat sodyum verilmektedir. Gebelik kategorisi C'dir.

İnhaler form; 40 kg'ın altında olan hastalara 2 x 40 mg kolistimetat sodyum (2 x 500.000 IU), 40 kg'ın üstünde olan hastalara ise 2 x 80 mg kolistimetat sodyum (2 x 1 MIU) dozunda uygulanır. Fakat inhaler kullanımda "Food and Drug Administration (FDA)" onayı yoktur. Özellikle kistik fibrozisli hastalar başta olmak üzere ventilatörle ilişkili pnömonilerde kullanılmaktadır. Kullanım sırasında histamin deşarjına bağlı bronkospazm gelişme riski vardır. İntratekal uygulamada dozu 3.2-10 mg/gün (40.000-125.000 IU), intraventriküler uygulamada ise dozu 10-20 mg/gün (125.000-250.000 IU) olarak bildirilmiştir. Bu tarz uygulamaların şimik menenjit veya nöbet riski vardır (1,19,20).

### YAN ETKİLER

Kolistin kullanımı sırasında görülebilen yan etkilerden en önemli olanları nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Yan etkilerinin her ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür (1,2,5,21). Nefrotoksisiteden kolistinın böbrek atılımı sırasında tübüler reabsorpsiyona uğrayarak konsantrasyonunun artışı sorumlu tutulmaktadır. Kolistin kullanımına bağlı renal proksimal tübül hasarı görülür. Nefrotoksisite tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar ciddi olabilir (1,21). Yapılan bir çalışmada, kolistin kullanımına bağlı nefrotoksisite gelişiminde risk fak-

törü olarak ileri yaşın, beraberinde nefrotoksik başka ilaç kullanımının, kolistin kullanım süresi ve dozunun etkili olduğu saptanmıştır (22). Son çalışmalara göre kolistin kullanılan yoğun bakım hastalarında nefrotoksisite gelişme oranı %0-36 olarak bildirilmiştir (2). Nörotoksisiteye bağlı olarak parestezi, görsel değişiklikler, 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 dönüşünü kolaylaştırır. Kolistin kullanımına bağlı nörotoksisite gelişme oranı ise %0-7 olarak rapor edilmiştir (1,2,5). Bunların dışında nadir olarak cilt döküntüleri, kaşıntı, ilaç reaksiyonu ve gastrointestinal rahatsızlığa neden olabilir (1).

### SONUÇ

Direnç sorununun giderek arttığı günümüzde eski antibiyotiklerden biri olan kolistin tekrar gündeme gelmiştir. Her ne kadar nozokomiyal enfeksiyonlarda başarıyla kullanılsa da yan etkileri ve direnç gelişme riski her zaman göz önünde tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:50-4.
3. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
4. Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:592-7.
5. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics and dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279-91.
6. Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:781-5.
7. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4907-10.



8. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:115-21.
9. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
10. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MW, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
11. Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2645-9.
12. Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri FF, Stassi G, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14:572-9.
13. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:537-40.
14. Tan TY, Ng LS, Tan E, Huang G. In vitro effect of minocycline and colistin combinations on imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:421-3.
15. Souli M, Rekatsina PD, Chryssouli Z, Galani I, Giamarelou H, Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2133-5.
16. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:786-90.
17. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1206-15.
18. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010, 40<sup>th</sup> ed. Antimicrobial Therapy Inc., Sperryville, USA.
19. Paramythiotou E, Karakitsos D, Aggelopoulou H, Sioutos P, Samonis G, Karabinis A. Post-surgical meningitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Effective treatment with intravenous and/or intraventricular colistin and therapeutic dilemmas. *Med Mal Infect* 2007;37:124-5.
20. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:888-94.
21. Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:574-81.
22. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect* 2010 [Epub ahead of print].

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Şua SÜMER

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Selçuklu, Konya-Türkiye

E-posta: suasumer@gmail.com

